

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

844

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude JULIEN

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 11 août 1926, à Paris-XI

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1961

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME DE ZOLLINGER ET ELLISON**

**Revue de la littérature et apport de faits nouveaux
d'après deux observations personnelles**

Président : M. CONTE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : JULIEN

Prénom : CLAUDE

Date de soutenance : 28 juin 1961

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

JULIEN (CLAUDE). - Contribution à l'étude du syndrome de Zollinger et Ellison. Revue de la littérature et apport de faits nouveaux d'après 2 observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1961, in-8°, 194 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

JULIEN (CLAUDE). - Contribution à l'étude du syndrome de Zollinger et Ellison. Revue de la littérature et apport de faits nouveaux d'après 2 observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1961, in-8°, 194 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

JULIEN (CLAUDE). - Contribution à l'étude du syndrome de Zollinger et Ellison. Revue de la littérature et apport de faits nouveaux d'après 2 observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1961, in-8°, 194 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

JULIEN (CLAUDE). - Contribution à l'étude du syndrome de Zollinger et Ellison. Revue de la littérature et apport de faits nouveaux d'après 2 observations personnelles. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1961, in-8°, 194 p., 10 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude JULIEN

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 11 août 1926, à Paris-XI

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 1961

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYNDROME DE ZOLLINGER ET ELLISON**

**Revue de la littérature et apport de faits nouveaux
d'après deux observations personnelles**

Président : M. CONTE, Professeur



IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) :	
<i>BROUET</i> (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
<i>DREYFUS</i> (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) . .	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*; MM. ABELANET (R.); BUSSET (F.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.*;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.*;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophtalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADEUR (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); POUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURRY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.);
LESOBRE (R.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.*;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.), *m. conf.*, *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phthisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

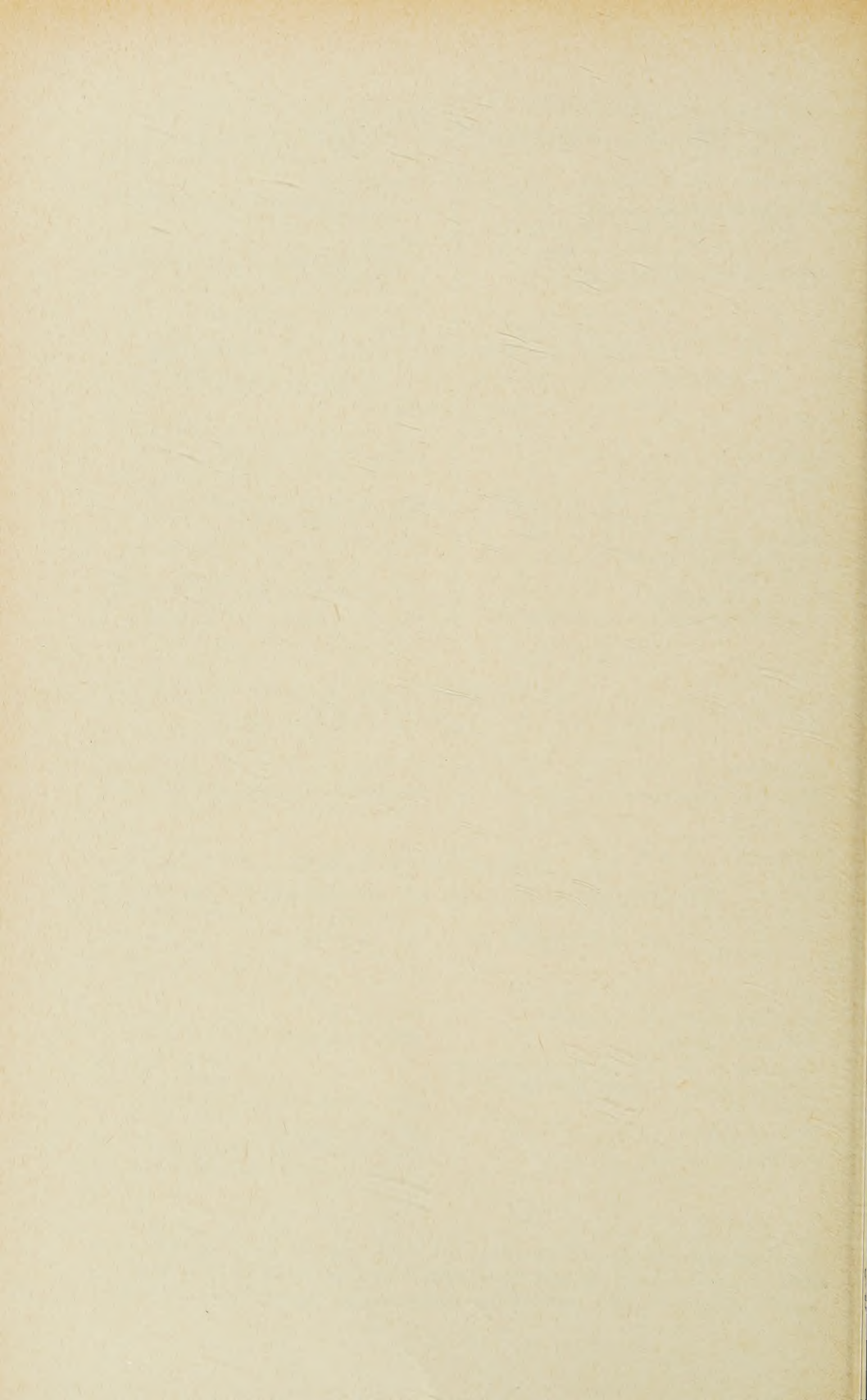
Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

Avec toute mon affection.

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL CONTE

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

En témoignage de mon grand attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LAMBLING

Médecin de l'Hôpital Bichat

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.
En témoignage de mon admiration et de
mon profond respect.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS

J.-J. BERNIER ET S. BONFILS

Médecins des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. BADER

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

A MESSIEURS LES DOCTEURS

E. MARTIN ET F. POTET

Qui m'ont aidé dans ce travail.

Avec mes remerciements et mon amitié.

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A LA MEMOIRE

DE MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR P.-L. CHIGOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SUREAU (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIÉTY

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAMBLING

MONSIEUR LE PROFESSEUR T. ALAJOUANINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. BOUDIN

A MES MAITRES D'EXTERNAT EN PREMIER

MONSIEUR LE DOCTEUR E. BOLTANSKI

MONSIEUR LE DOCTEUR R. EVEN

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CONTE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAMBLING

MONSIEUR LE DOCTEUR R. CATTAN

MONSIEUR LE DOCTEUR J. CAROLI

MONSIEUR LE DOCTEUR L. STUHL

Avec ma vive gratitude et ma respectueuse affection.

A TOUS CEUX QUI M'ONT INSTRUIT

et particulièrement à :

MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT PIERRE QUILLEC

MESSIEURS LES DOCTEURS

BÉTOURNÉ, BUGÉ, CHOUBRAC, COURY,

LESOBRE, PARAF, SORS

Médecins des Hôpitaux de Paris

MESSIEURS LES DOCTEURS

COUINAUD ET MONOD-BROCA

Chirurgiens des Hôpitaux de Paris

MESSIEURS LES DOCTEURS

BENSAUDE, CARASSO, CRESSON, ESTÈVE,

FRUMUSAN, GOURY-LAFFONT, GUÉRET, KLEIN,

MALVEZIN, MERLIER, MOUZON, PÉPIN,

PÉQUIGNOT, RICHIR, RISTELHUEBER, RYMER,

SOULLARD, VESIN

ET MADEMOISELLE LE DOCTEUR RICORDEAU

Avec toute ma gratitude.

INTRODUCTION



Durant notre Internat, il nous a été donné d'observer à l'Hôpital Bichat, dans le Service de notre Maître le Docteur André LAMBLING, 2 malades qui avaient à la fois une *diarrhée*, une *maladie ulcéreuse sévère*, une *hypersécrétion gastrique acide considérable* et une *tumeur pancréatique langerhansienne maligne non sécrétrice d'insuline*, c'est-à-dire tous les critères du syndrome de Zollinger-Ellison le plus typique.

Depuis la publication princeps de ZOLLINGER et ELLISON [250], en 1955, et le travail d'ELLISON [60], en 1956, qui ont attiré l'attention sur cette association morbide et posé le principe de l'*action ulcérogène de certaines tumeurs du pancréas endocrine non sécrétrices d'insuline*, la littérature médicale s'est rapidement enrichie d'un assez grand nombre d'observations.

Certaines ont permis à VERNER et MORRISON [232] d'individualiser une *forme diarrhémique pure de la maladie*.

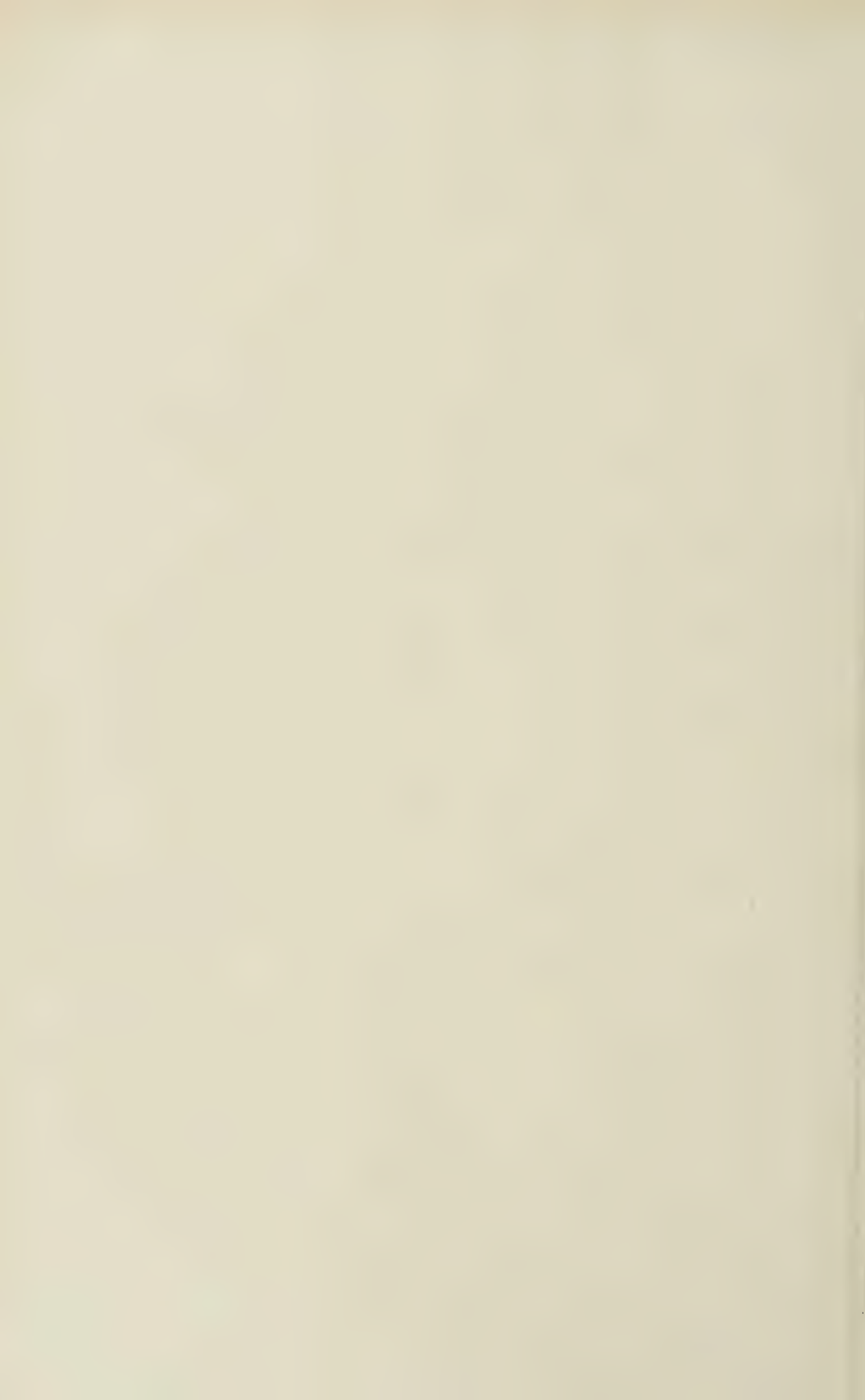
D'autres ont montré que la *tumeur langerhansienne pouvait être de siège ectopique*, en particulier duodénal.

D'autres encore ont conduit ZOLLINGER et MAC PHERSON [252] à soutenir qu'une *hyperplasie langerhansienne diffuse, à cellules non B.* pouvait être la composante pancréatique du syndrome, au même titre que la tumeur.

Plusieurs enfin, qui comportaient à côté de la lésion langerhansienne *d'autres anomalies endocrines*, ont été à la base de discussions nosologiques et pathogéniques mettant en cause l'individualité même du syndrome de Zollinger-Ellison [258, 234, 78, 164, 197].

Mais en regard, l'observation de RAWSON, ENGLAND, GILLAM, FRENCH et STAMMERS [189] est véritablement expérimentale et, avec les travaux de GREGORY, TRACY, FRENCH et SIRCUS [104], plaide nettement en faveur des conceptions de ZOLLINGER et ELLISON.

Aussi, à l'occasion de nos 2 observations personnelles qui ont permis une étude précise de la sécrétion gastrique, des constatations histologiques inédites et une étude expérimentale d'un extrait tumoral, nous a-t-il paru opportun de faire le point de nos connaissances actuelles sur ce syndrome qui, à peine né, est déjà discuté mais qui a le mérite de remettre d'actualité la question des « ulcères endocrines ».



OBSERVATIONS PERSONNELLES



OBSERVATION N° 1 *

Car... Roger, né le 23 septembre 1923, démonstrateur en peinture, est marié et père d'une fille bien portante. Il n'y a rien dans son ascendance qui mérite mention. Militaire jusqu'en 1949, il a séjourné cinq ans en Indochine et contracté le paludisme.

• HISTOIRE

Début des troubles vers janvier 1958 par un amaigrissement progressif, une anorexie et des épisodes diarrhéiques (deux à trois selles liquides quotidiennes).

A partir de septembre 1958, syndrome dyspeptique non rythmé et non périodique fait de brûlures épigastriques et de vomissements à jeun.

Le 10 décembre 1958, se déclenche une crise douloureuse épigastrique hyperalgique où se mêlent crampes et brûlures. Les douleurs, pratiquement permanentes, motivent une première hospitalisation à Bichat dans le Service du Docteur KLOTZ.

L'examen radiologique gastro-duodénal décèle alors un ulcère du bulbe. Les autres examens sont normaux : cholécystographie orale, bilirubinémie, réactions de floculation, cholestérolémie. La protidémie est à 73 g‰ avec 39 g‰ de sérum-albumine. Un traitement anti-ulcéreux classique est mis en œuvre, associant bismuth et injections de Laristine-Laroscorbine. Il s'ensuit une amélioration et le malade sort.

Mais après quelques semaines de sédation, c'est *sous traitement* que survient brutalement, le 9 février 1959, une rechute douloureuse sévère : douleurs épigastriques atroces, pratiquement permanentes, à peine atténuées par l'alimentation et bientôt suivies de vomissements. Le 12 février, pour la seconde fois en quelques mois, le malade est hospitalisé à Bichat.

(*) Cette observation a fait l'objet d'une communication à l'Académie de Chirurgie [177].

• HOSPITALISATION (Service du Docteur LAMBLING — Février-mai 1959)

Sujet apyrétique, fatigué, qui a maigri de 12 kg en un an et pèse 57,5 kg. L'anamnèse retrouve la notion d'une intoxication alcoolo-tabagique chronique importante (4 litres de vin et 40 cigarettes par jour depuis dix ans).

L'examen somatique est entièrement négatif, en particulier ni défense abdominale ni pneumo-péritoine.

Les constatations essentielles sont fournies par l'examen radiologique gastro-duodéal et le tubage gastrique.

Cet examen radiologique (Docteur MOMBET) montre un volumineux ulcère bulbaire avec œdème péri-ulcéreux très étendu, une dystonie de l'ensemble du cadre duodéal, une hypertonie antrale avec hypersécrétion gastrique importante.

Au tubage (résultats *tableau I*), il y a une hypersécrétion et une hyperchlorhydrie post-histaminiques considérables.

Le volume de la sécrétion atteint en effet 534 cm³ et le débit d'acidité libre (D.A.L.), c'est-à-dire la quantité d'HCl libre sécrétée, 52,8 mEq. Rappelons que les limites normales supérieures sont respectivement 250 cm³ et 22 mEq.

La représentation graphique des résultats (*fig. 1*) montre que l'acidité libre (courbe inférieure) dessine, à un niveau élevé, une courbe suspendue progressivement ascendante, mais sans pic franc post-histaminique : tous les échantillons, qu'ils soient pré ou post-histaminiques (sauf A et 2), ont une concentration en HCl libre supérieure à 80 mEq/l. La surface occupée par la sécrétion acide (surface hachurée comprise entre la courbe d'acidité libre et l'horizontale passant par — 40 mEq l) est considérable, témoignant d'une augmentation de la sécrétion acide primaire : le calcul donne d'ailleurs le chiffre énorme de 406,5 cm³ (limite normale supérieure : 175 cm³). Le pouvoir tampon est inférieur à 14 mEq/l et l'écart des deux courbes d'acidité libre en bas, d'acidité totale en haut, est faible, ce qui plaiderait pour une sécrétion alcaline normale. En réalité, le calcul du volume de la sécrétion alcaline (127,5 cm³) et le débit en Na (16,4 mEq) révèlent l'augmentation de cette sécrétion qui reste cependant modérée (limite normale supérieure : 103 cm³). Il est probable qu'il s'agit d'un cas où l'augmentation a porté surtout sur l'eau et les bicarbonates sans augmenter la production de mucine.

A part cette augmentation de la sécrétion alcaline qui pouvait être liée à une gastrite associée, toutes les anomalies constatées répondaient typiquement à ce qu'on voit en général dans l'ulcère du bulbe. Seule leur importance inhabituelle pouvait attirer l'attention : elle ne devait être comprise qu'après l'intervention.

NUMÉROS ÉCHANTILLONS	VOLUME (en cm ³)	ACIDITÉ (en mEq/l)		ALCALINITÉ (en mEq/l)	POUVOIR TAMPON (en mEq/l)	VOLUME SEC. ALCALINE (en cm ³)	VOLUME SEC. ACIDE (en cm ³)
		Libre	Totale				
A) 0 minute	46	72	90	0	18	17,8	28,2
B) 10 »	30	82	100	0	18	10	20
C) 20 »	54	90	102	0	12	15,6	38,4
D) 30 »	54	100	110	0	10	12,7	41,3
<i>Après 1/2 mg d'histamine</i>							
1) 15 minutes	75	94	102	0	8	20	55
2) 30 »	40	68	82	0	14	16,4	23,6
3) 45 »	102	102	108	0	6	22,8	79,2
4) 60 »	60	114	120	0	6	8,8	51,2
5) 75 »	56	86	94	0	8	17,4	38,6
6) 90 »	62	92	100	0	8	17,2	44,8
7) 105 »	66	108	114	0	6	12,6	53,4
8) 120 »	73	112	122	0	10	12,3	60,7
Total post-histamine	534	D.A.L. 52,8 mEq				127,5	406,5

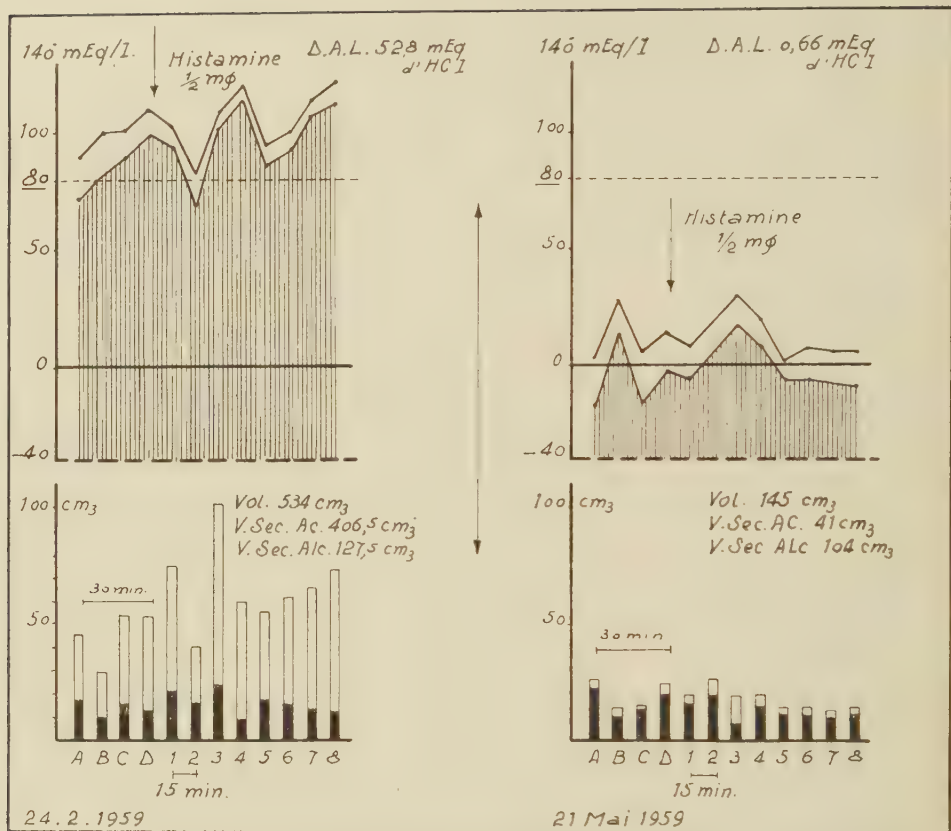


FIGURE 1 : Obs. Car...

Représentation graphique comparative des résultats des tubages gastriques pré et post-opératoires (6 avril 1959 : exérèse tumeur langerhansienne + vagotomie bilatérale + gastro-entérostomie)

Pour chaque tubage :

- En bas, le volume de chaque échantillon est représenté par un rectangle dont la surface noire correspond au volume de sécrétion alcaline et la surface blanche au volume de sécrétion acide dans cet échantillon.
- En haut, la courbe supérieure — dite d'acidité totale — et la courbe inférieure — dite d'acidité libre (ou d'acido basicité, quand certains échantillons n'ont pas d'acidité libre mais de l'alcalinité) — sont tracées à partir des valeurs trouvées pour chaque échantillon. La surface hachurée comprise entre la courbe inférieure et l'horizontale passant par — 40 mEq/l marque la valeur globale de la sécrétion acide.

Différents examens complémentaires sont en outre pratiqués. Hémogramme : G.R. : 4.370.000; Hb : 92 %; V.G. : 1,05; G.B. : 8.500 avec P.N. : 71, P.E. : 1, P.B. : 1, L. : 18, M. : 6.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Urémie : 0,20 g‰. Glycémie : 1,05 g‰. B.W. : négatif. Taux de prothrombine : 70 %. Test de résistance à l'héparine : iso-coagulable par rapport au témoin. Amylasémie : 180 uW. Protidémie : 69 g‰. Epreuve de galactosurie provoquée : normale.

Radio thoracique : normale. E.C.G. : normal.

Mais ce grand syndrome ulcéreux hyperalgique se montre vite résistant à un traitement médical « de choc », puisqu'il associe le repos au lit, le régime blanc, le bismuth, les injections de lactoclastase, d'atropine, d'oxyferriscorbone sodique et même les antalgiques généraux. Par son intensité et sa permanence, la douleur empêche le sommeil et retentit sur le psychisme. Le malade ne mange plus et l'état général s'altère.

Aussi est-on conduit rapidement à prendre une décision chirurgicale, quelques mois seulement après l'apparition du syndrome ulcéreux. Rien dans les examens complémentaires ne la contre-indique.

Le malade est confié au Docteur PERNOD, dans le Service du Docteur HEPP.

Là, une réserve est faite pour une participation pancréatique éventuelle en raison du chiffre un peu élevé d'amylasémie, des modifications radiologiques de deuxième duodénum et de l'intensité inhabituelle de la douleur.

• INTERVENTION CHIRURGICALE (Docteurs PERNOD et HAUTE-
FEUILLE — 6 avril 1959)

Longue incision médiane sus-ombilicale débordant en bas l'ombilic. Des modifications importantes de la région sous-hépatique sont découvertes sous forme d'un volumineux foyer inflammatoire englobant le premier et le deuxième duodénum et s'étendant à la tête du pancréas. Toute cette zone est œdémateuse et rapidement envahie par un piqueté hémorragique.

Libération de la moitié inférieure de la vésicule qui adhère au duodénum. Le premier duodénum est fixé en arrière sur le pancréas et le pied du pédicule hépatique. Décollement duodéno-pancréatique qui permet de bien explorer toute la face postérieure de la tête du pancréas qui est normale. Aussi admet-on que la lésion duodéno-pancréatique est bien uniquement d'origine ulcéreuse et la gastrotomie pré-pylorique confirme l'existence d'un volumineux ulcère duodénal en pleine poussée inflammatoire. La brèche gastrique réclinée, on voit en effet immédiatement après le pylore une large ulcération manifestement bénigne dont le fond lisse et blanchâtre est à 2 cm de profondeur dans la tête du pancréas. Fermeture de la gastrotomie.

Le reste du pancréas est alors exploré complètement. Le corps est normal, un peu œdémateux. Mais on a la surprise de découvrir au niveau de l'extrémité de la queue une tumeur sphérique de la taille d'une orange. Elle est blanchâtre, très dure, régulière, libre en avant dans l'arrière-cavité, confinant à la rate en dehors, solidement bloquée en arrière sur le plan péritonéal postérieur. Autour de cette zone d'adhérence ou d'envahissement, existent de grosses dilatations veineuses, indice peut-être d'une lésion maligne.

Une telle association fait porter opératoirement le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison, d'autant que l'importance de l'hypersécrétion et de l'hyperchlorhydrie du tubage gastrique post-histaminique revient en mémoire.

L'exploration complète de la cavité abdominale montre qu'il n'y a pas d'adénopathies suspectes à distance ni de métastases hépatiques ou de signes de carcinose péritonéale.

Conduite thérapeutique :

— Hémi-pancréatectomie gauche et splénectomie.

— Gastro-entérostomie et section des deux pneumogastriques.

Dans un premier temps, on fait l'exérèse pancréatique.

La mise en place d'un système d'écartement fixe et puissant sur le rebord thoracique gauche permet d'avoir un jour remarquable sur l'hypochondre gauche. Libération de la grande courbure gastrique, décollement colo-épiploïque, résection de la partie gauche du grand épiploon, abaissement de l'angle gauche. Ligature des vaisseaux spléniques près de la ligne médiane. Section du pancréas à ce niveau, en tissu apparemment sain. Le canal de Wirsung n'est pas dilaté et n'est même pas vu. L'exérèse est faite de droite à gauche, enlevant en bloc la partie gauche de la glande, la tumeur, la rate et le péritoine pariétal postérieur, laissant à nu le rein et la surrénale gauches.

La section des pneumogastriques, bien qu'elle risque de rendre moins nette l'interprétation des résultats des tubages gastriques post-opératoires, est tout de même décidée. Fermeture de l'angle de His, car toute la grosse tubérosité est totalement mobile. Une gastro-entérostomie s'impose du fait de la tendance sténosante de la lésion ulcéreuse. Elle est faite transmésocolique postérieure en un plan de points séparés de lin fin.

Double drainage extériorisé par deux contre-incisions : à droite, drain tubulaire sous le foie ; à gauche, drain de Penrose au contact de la tranche pancréatique.

Fermeture en un plan (nylon) : agrafes et nylon sur la peau.

• SUITES OPÉRATOIRES

Les suites opératoires sont favorables.

Profitant de la sonde gastrique d'aspiration post-opératoire, au troisième jour, on mesure la sécrétion d'HCl des vingt-quatre heures : elle est de 20 mEq

pour un volume de liquide de 1.150 cm³. Au quatrième jour, il n'y a plus que 400 cm³ et 15 mEq.

Ces données objectivent un remarquable effet du geste chirurgical sur l'hypersecretion acide gastrique. Elles vont de pair avec une sedation immediate du grand syndrome douloureux pre-operatoire.

• RÉSULTATS DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE (Docteur MARTIN)

La tumeur pancréatique caudale :

Il s'agit d'une proliferation assez reguliere de petites cellules polygonaux ou prismatiques generalement eosinophiles, a cytoplasme quelquefois legere-ment spumeux et a gros noyau central.

1° La nature endocrine langerhansienne de cette tumeur eest attestee :

- par l'absence de toute differentiation tubulaire ou alveolaire de type exocrine;
- par la structure cordonnale ou trabeculaire sillonnee de nombreuses lacunes vasculaires et realisant par endroit une morphologie carcinoide;
- par l'identite parfois frappante avec la structure cordonnale d'un ilot de Langerhans normal.

2° Les criteres de malignite ne sont pas tant histologiques ou cytologiques que macroscopiques et topographiques.

En effet, la structure est partout tres reguliere. Les elements sont de taille egale. Les noyaux ont une forme arrondie sans grosses variations de leur charge en chromatine et en nucleoles. Il n'y a pas de mitoses. Il n'y a aucune monstruosite franche. Par contre, il existe des signes de diffusion locale a la glande pancreatique et surtout regionale et a distance, puisque les ganglions sus-pancreatiques et du hile de la rate sont presque entierement envahis.

3° La caracterisation du type cellulaire exact de cette tumeur langerhansienne, cliniquement non insulino gene, a ete tentee par la serie de colorations electives suivantes : reaction d'argento-reduction de Masson, coloration de Gomori (hematoxyline phloxine a l'alun de chrome), coloration a la fuchsine paraldéhyde. Sur le pancreas sain, elles differentient nettement les elements B des elements A.

Ces colorations ont permis :

a) de confirmer :

- l'absence de granulations argentaffines, eliminant une eventuelle tumeur carcinoide vraie;
- l'absence de tout signe de differentiation B au sein de la tumeur;

b) de preciser :

- la pauvreté des ilots de Langerhans non tumoraux en cellules B;

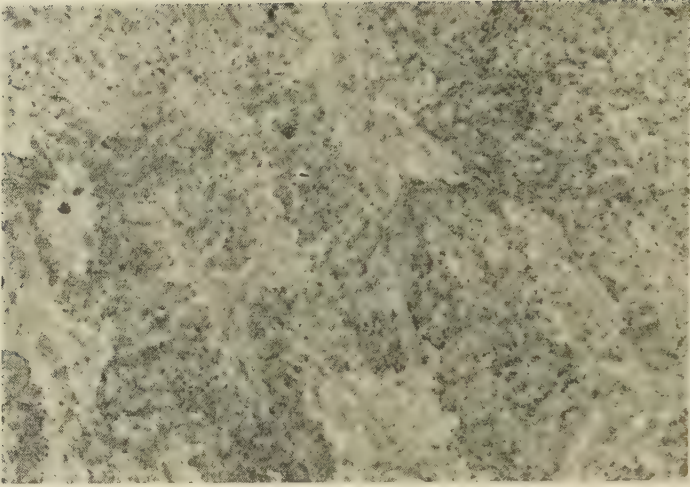


FIGURE 2 : *Obs. Car...*

Vue générale de la tumeur :
abondance des inclusions lipidiques (Congélation + Noir Soudan B, $\times 100$)

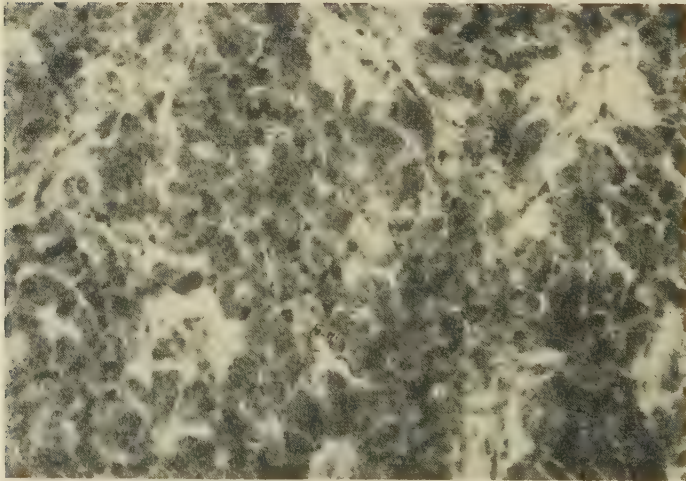


FIGURE 3 : *Obs. Car...*

Détails de la tumeur :
abondance des inclusions lipidiques (Congélation + Soudan III, $\times 200$)

- l'existence de foyers d'hyperplasie langerhansienne presque exclusivement à cellules A dans les zones proches de la tumeur;
- la présence au sein de la tumeur de groupes de cellules ayant les caractères tinctoriaux de la cellule A;
- le caractère indifférencié de la plus grande partie des cellules tumorales, avec cependant de temps à autre présence dans les cytoplasmes de granulations rougeâtres dont on peut se demander si elles ne sont pas les témoins d'une différenciation A persistante ou ébauchée.

En conclusion : carcinome langerhansien à cellules non B, tel qu'on en rencontre dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

Mais l'existence d'assez nombreux éléments clairs à cytoplasme spumeux et de plusieurs formations cristallines réfringentes a donné l'idée de pratiquer des coupes à la congélation et des colorations des graisses [153a].

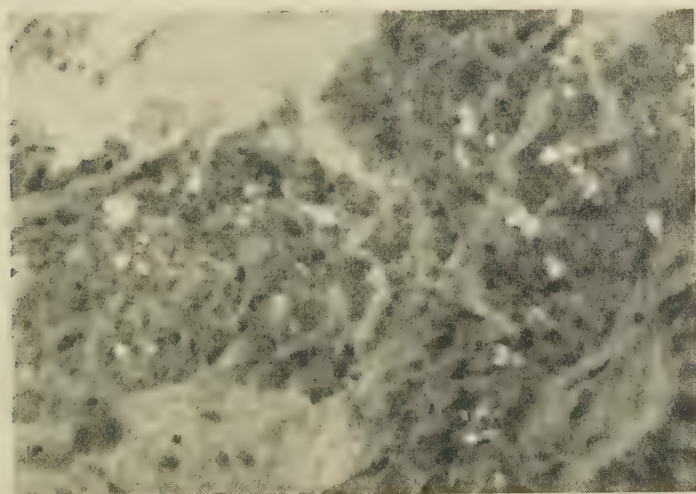


FIGURE 4 : *Obs. Car...*

Lipides et corps réfringents dans la tumeur
(Congélation + Soudan III + Polarisation, $\times 200$)

Les colorations au Soudan III et au Noir Soudan B (*fig. 2 et 3*) ont montré une très importante charge en lipides disposés, tantôt en fines granulations, tantôt en grosses gouttelettes intra-cytoplasmiques, infiltrant pratiquement la totalité des éléments avec des variations d'intensité d'une zone à l'autre. Dans le mésenchyme, et notamment à la périphérie de la tumeur, on trouve une grande quantité de volumineux macrophages bourrés de lipides.

La coloration de Liebermann (technique de Romieu) est totalement négative.

La coloration au bleu de Nil montre la présence de rares gouttelettes rougeâtres témoignant de l'existence de quelques acides gras. Mais quelques-unes sont bleues et la plupart ne sont pas colorées.

L'examen en polarisation (*fig. 4*) révèle une abondance de cristaux réfringents dont quelques-uns ont une double croix de polarisation. Tous ont une localisation intra-cytoplasmique.

Sur lame chauffée à 60°C, certains de ces cristaux perdent leur réfringence, mais la plupart gardent leur propriété : ceci, joint à la constatation de corps cristallins réfringents sur coupe ordinaire, permet de penser qu'il s'agit à la fois de graisses cristallines et de cristalloïdes.

Un fragment duodénal :

Il a été prélevé en bordure d'une ulcération dont le fond est très nécrotique et riche en cellules inflammatoires.

Pneumogastriques :

Les deux prélèvements des pneumogastriques, enfin, contiennent effectivement de nombreux filets nerveux engainés par un tissu conjonctif scléreux très dense.

De retour en Médecine, le malade subit le 21 mai 1959, soit six semaines après l'intervention chirurgicale, un tubage gastrique de contrôle (résultats *tableau II*).

Par rapport au tubage pré-opératoire et aussi à la sécrétion post-histaminique du sujet normal, il montre avant tout une chute importante de la sécrétion acide, sans qu'on puisse parler cependant d'achlorhydrie.

Le volume de la sécrétion post-histaminique est passé de 534 cm³ à 145 cm³, donc à peine au-dessous de sa limite inférieure chez le sujet normal (150 cm³).

L'acidité libre maxima est faible (18 mEq/l) et le débit d'acidité libre s'est effondré de 52,8 mEq à 0,66 mEq d'HCl (chez le sujet normal, la limite inférieure du D.A.L. est de 9 mEq).

La représentation graphique des résultats est intéressante à étudier. Comparée avec celle du tubage pré-opératoire, elle objective encore mieux la transformation (*fig. 1*).

La courbe inférieure (précédemment : courbe d'acidité libre) réunit ici des points d'acidité libre et d'alcalinité, d'où son nom de courbe d'acidobasicité. Mais la surface (en hachures) qu'elle délimite avec l'horizontale passant par — 40 mEq/l est toujours le reflet de la sécrétion acide vraie. Elle est considérablement réduite. D'ailleurs, le calcul du volume de la sécrétion acide donne 41 cm³ au lieu des 406,5 cm³ pré-opératoires (chez le sujet normal, le volume limite inférieur est 85 cm³). La valeur de la sécrétion

TABLEAU II — 21 mai 1959

Salive : 125 cm³

NUMÉROS ÉCHANTILLONS	VOLUME (en cm ³)	ACIDITÉ (en mEq/l)		ALCALINITÉ (en mEq/l)	POUVOIR TAMPON (en mEq/l)	VOLUME SEC. ALCALINE (en cm ³)	VOLUME SEC. ACIDE (en cm ³)
		Libre	Totale				
A) 0 minute	27	0	4	18	22	23,7	3,2
B) 10 »	15	14	28	0	14	10,5	4,5
C) 20 »	15	0	6	16	22	13	2
D) 30 »	25	0	14	2	16	19,8	5,2
<i>Après 1/2 mg d'histamine</i>							
1) 15 minutes	20	0	8	6	14	16,2	3,8
2) 30 »	27	6	18	0	12	20,4	6,6
3) 45 »	19	18	30	0	12	7,4	11,6
4) 60 »	20	8	20	0	12	14,7	5,3
5) 75 »	15	0	12	6	18	12,2	2,8
6) 90 »	15	0	8	6	14	12,2	2,8
7) 105 »	14	0	6	8	14	10,3	3,7
8) 120 »	15	0	6	10	16	10,9	4,1
<i>Total post-histamine</i>	145	D.A.L. 0,66 mEq				104,3	40,7

acide ne dépasse celle de la sécrétion alcaline que dans les échantillons des trentième, quarante-cinquième et soixantième minutes où il existe de l'acidité libre, la courbe d'acido-basicité dessinant là un pic post-histaminique, comme il en existe un de la courbe d'acidité libre, mais beaucoup plus important, chez le sujet normal. Le pouvoir tampon est sensiblement normal et l'écart entre les deux courbes d'acidité totale en haut, d'acido-basicité en bas est peu important, à peine plus que dans le tubage pré-opératoire. Ceci plaiderait pour une sécrétion alcaline normale. Le volume calculé est de 104 cm^3 au lieu de $127,5$ (chez le sujet normal, sa limite supérieure est 103 cm^3) et le débit en Na ($6,35 \text{ mEq}$) est moins élevé qu'avant l'intervention. Il y a donc une réduction toute relative de la sécrétion alcaline pré-opératoire et elle a porté sur l'eau et les bicarbonates que nous avons trouvés augmentés lors du premier tubage.

Au total, effet électif du geste chirurgical sur l'hypersécrétion acide gastrique, aboutissant à une sécrétion acide faible; effet négligeable sur la sécrétion alcaline.

Le malade quitte alors le Service. Il ne souffre plus. La diarrhée, encore qu'elle n'ait été qu'épisodique et modérée, a cessé.

• EVOLUTION ULTÉRIEURE

L'opéré est suivi régulièrement dans le Service du Docteur LAMBLING. Cette surveillance est basée en particulier sur des études répétées du chimisme gastrique.

Au huitième mois :

M. Car... a repris du poids et ne souffre plus, sinon d'un dumping-syndrome typique mais modéré.

L'examen radiologique gastro-duodéal (Docteur MOMBET) montre un bon fonctionnement de la bouche de gastro-entérostomie sans image d'ulcère peptique jéjunal. La dystonie duodénale persiste, mais l'aspect du duodénum est plus régulier; les déformations ulcéreuses, en particulier, se sont considérablement atténuées. Par contre, on a l'impression d'un certain élargissement du cadre duodéal qui n'existait pas antérieurement.

Le tubage gastrique (résultats *tableau III*) est pratiquement superposable au précédent.

Le volume post-histaminique est de 150 cm^3 et de débit d'acidité libre de $0,11 \text{ mEq}$ d'HCl.

Graphiquement (*fig. 5*), la sécrétion acide paraît même encore plus réduite. D'ailleurs, le calcul de son volume donne 30 cm^3 . Seul, l'échantillon de trente minutes contient de l'acidité libre et à une concentration faible (8 mEq/l). Le volume de la sécrétion alcaline est par contre un peu plus élevé : 120 cm^3 .

TABLEAU III — 5 décembre 1959

NUMÉROS ÉCHANTILLONS	VOLUME (en cm^3)	ACIDITÉ (en mEq/l)		ALCALINITÉ (en mEq/l)	POUIVOIR TAMPON (en mEq/l)	VOLUME SEC. ALCALINE (en cm^3)	VOLUME SEC. ACIDE (en cm^3)
		Libre	Totale				
A) 0 minute	14	0	4	18	22	12,3	1,7
B) 10 »	9	0	4	12	16	7,42	1,58
<i>Après 1/2 mg d'histamine</i>							
1) 15 minutes	46	0	6	12	18	38,5	7,5
2) 30 »	14	8	18	0	10	10,1	3,9
3) 45 »	35	0	12	2	14	27	8
4) 60 »	15	0	10	4	14	12	3
5) 75 »	20	0	8	6	14	16,2	3,8
6) 90 »	7	0	4	12	16	5,82	1,18
7) 105 »	7	0	6	8	14	5,66	1,34
8) 120 »	6	0	6	10	16	4,91	1,09
<i>Total post-histamine</i>	150	DAL, 0,11 mEq				120,19	29,81

Du 24 avril au 9 mai 1960 :

Hospitalisation pour bilan. Depuis quelques semaines, le malade a maigri. Il pèse 56,9 kg, soit moins qu'à la phase aiguë de sa maladie. Le dumping-syndrome est plus accusé et il existe des brûlures abdominales erratiques et non rythmées. Il convient de signaler le retour aux habitudes alcoolo-tabagiques. On craint cependant une récurrence tumorale gastro-acidogène.

Mais l'examen somatique est négatif et l'examen radiologique gastro-duodénal (Docteur MOMBET) ne fait qu'entériner le précédent, en notant toutefois une certaine rétraction de la petite courbure gastrique. Un nouveau tubage (résultats *tableau IV*) donne un volume post-histaminique de 177 cm³, c'est-à-dire un volume qu'on trouve chez le sujet normal non vagotomisé. Le débit d'acidité libre, tout en restant très bas, a un peu augmenté (1,7 mEq d'HCl).

Graphiquement (*fig. 5*), la sécrétion acide paraît être légèrement moins faible et le calcul donne d'ailleurs 47 cm³. La concentration maxima en acidité libre atteint 24 mEq/l et dans cinq échantillons, après la trentième minute, la valeur de la sécrétion acide dépasse celle de la sécrétion alcaline.

Le pouvoir tampon est toujours inférieur à 14 et l'écart entre les courbes d'acidité totale et d'acido-basicité est faible. Le volume de la sécrétion alcaline est cependant franchement augmenté (130 cm³) et ces constatations rappellent celles du tubage pré-opératoire.

D'autres examens complémentaires sont pratiqués :

Hémogramme : G.R. : 4.600.000; Hb : 94 %; V.G. : 1,04; G.B. : 5.000, avec P.N. 64, P.E. 3, L. 24, M. 9.

V.S. : 3 et 6 mm.

Urémie : 0,20 g‰. Culot urinaire : normal. Bilirubine, réactions de floculation, cholestérol : normaux. Protidémie : 68,5 g‰.

Electrophorèse des protides montrant une baisse des β -globulines : albumine : 46,1 g‰; globulines α_1 : 0,5 g‰; α_2 : 4,5 g‰; β : 3,2 g‰; γ : 14,2 g‰.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée *per os* : T. : 1 g‰; 15 mn : 1,65 g‰; 30 mn : 1,50 g‰; 60 mn : 0,65 g‰; 120 mn : 0,55 g‰; 180 mn : 0,90 g‰.

17-cétostéroïdes urinaires abaissés : 2,5 mg/24 heures. 17-hydroxystéroïdes urinaires : 10 mg/24 heures.

Radio thoracique normale.

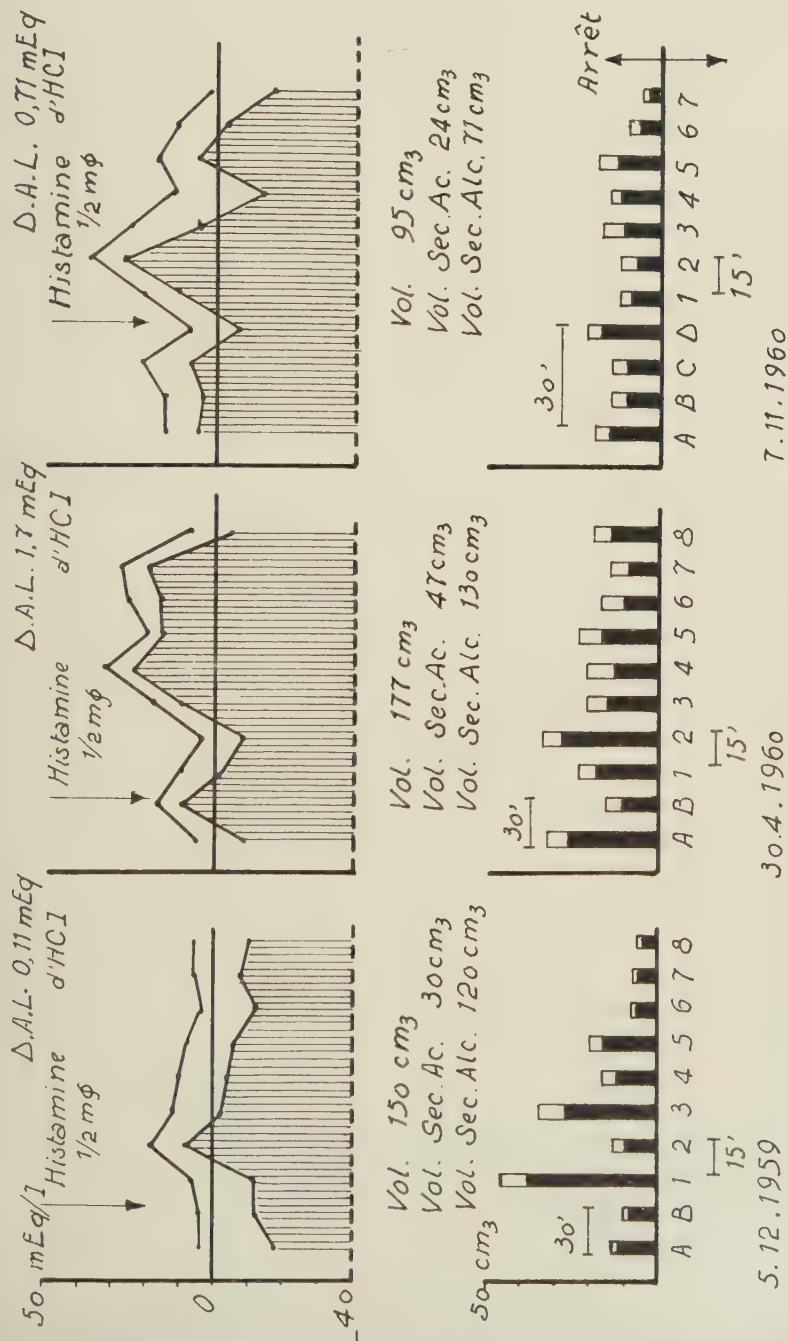
Mais les troubles dyspeptiques ont cédé; il y a une reprise pondérale de 2 kg (poids 59 kg); les modifications du tubage, enfin, sont trop minimes pour qu'on leur accorde une signification précise.

Le malade quitte donc le Service.

FIGURE 5

Obs. Car...

Représentation graphique
des résultats des tubages
gastriques post-opératoire



Pour chaque tubage :

— En bas, le volume de chaque échantillon est représenté par un rectangle dont la surface noire correspond au volume de sécrétion alcaline et la surface blanche au volume de sécrétion acide dans cet échantillon.

— En haut, la courbe supérieure — dite d'acidité totale — et la courbe inférieure — dite d'acidité libre (ou d'acido basicité, quand certains échantillons n'ont pas d'acidité libre mais de l'alcalinité) — sont tracées à partir des valeurs trouvées pour chaque échantillon. La surface hachurée comprise entre la courbe inférieure et l'horizontale passant par 40 mEq/l marque la valeur globale de la sécrétion acide.

TABLEAU IV — 30 avril 1960

Salive : 90 cm³

NUMÉROS ÉCHANTILLONS	VOLUME (en cm ³)	ACIDITÉ (en mEq/l)		ALCALINITÉ (en mEq/l)	POUVOIR TAMPON (en mEq/l)	VOLUME SEC. ALCALINE (en cm ³)	VOLUME SEC. ACIDE (en cm ³)
		Libre	Totale				
A) 0 minute	33	0	6	8	14	27,1	5,9
B) 10 »	16	10	18	0	8	11,5	4,5
<i>Après 1/2 mg d'histamine</i>							
1) 15 minutes	23	0	10	2	12	18,2	4,8
2) 30 »	35	0	4	8	12	29	6
3) 45 »	22	10	18	0	8	16,1	5,9
4) 60 »	22	24	32	0	8	14,1	7,9
5) 75 »	24	16	20	0	4	16,3	7,7
6) 90 »	17	16	26	0	10	11,6	5,4
7) 105 »	15	20	28	0	8	10	5
8) 120 »	19	0	8	4	12	15,1	3,9
Total post-histamine	177	D.A.L. 1,7 mEq		—	—	130,4	46,6

TABLEAU V — 7 novembre 1960

Salive : 100 cm³

NUMÉROS ÉCHANTILLONS	VOLUME (en cm ³)	ACIDITÉ (en mEq/l)		ALCALINITÉ (en mEq/l)	POUVOIR TAMPON (en mEq/l)	VOLUME SEC. ALCALINE (en cm ³)	VOLUME SEC. ACIDE (en cm ³)
		Libre	Totale				
A) 0 minute	20	6	16	0	10	14,9	5,1
B) 10 »	15	4	16	0	12	11,1	3,9
C) 20 »	15	8	22	0	14	10,9	4,1
D) 30 »	22	0	8	6	14	17,9	4,1
<i>Après 1/2 mg d'histamine</i>							
1) 15 minutes	13	10	22	0	12	9,2	3,8
2) 30 »	13	28	38	0	10	8,05	4,95
3) 45 »	18	6	26	0	20	13,1	4,9
4) 60 »	16	0	12	14	26	13,6	2,4
5) 75 »	19	6	18	0	12	14,1	4,9
6) 90 »	10	0	12	2	14	7,8	2,2
7) 105 »	6	0	2	16	18	5,11	0,89
8) 120 »	Arrêt						
Total post-histamine	95	D.A.L. 0,71 mEq				70,96	24,04

Du 25 octobre au 10 novembre 1960 :

Hospitalisation pour bilan.

Aucune manifestation pathologique, encore qu'il y ait à nouveau un amaigrissement (poids 56 kg).

L'examen somatique est négatif.

L'examen radiologique gastro-duodéal (Docteur MOMBET) montre que tous les passages s'effectuent par la gastro-entérostomie et que la rétraction de la petite courbure gastrique est plus accusée, mais sans qu'on voit une lésion précise.

Le tubage (résultats *tableau V*) a dû être interrompu avant la fin.

Dans ces conditions, le volume post-histaminique est de 95 cm³ et le débit d'acidité libre de 0,71 mEq d'HCl.

Mais graphiquement (*fig. 5*), vu l'allure évolutive de la sécrétion à partir de la quatre-vingt-dixième minute, on se rend compte que l'échantillon 8 aurait vraisemblablement peu modifié ces résultats, non plus que le volume de la sécrétion acide (24 cm³) ou celui de la sécrétion alcaline (71 cm³).

Une gastro-biopsie est faite et l'histologie (Docteur POTET) met en évidence une muqueuse fundique non atrophique. Les cellules bordantes sont quantitativement et qualitativement normales. Il existe en certains points des raptus hémorragiques dissociant les glandes, mais probablement dus au traumatisme biopsique. Il n'y a pas de gastrite interstitielle.

L'examen coprologique (Docteur GOIFFON) conclut, sur le plan fonctionnel, à une selle d'évacuation peu accélérée sans hypersécrétion, avec une bonne capacité digestive et des fermentations acides dominantes.

Enfin, cliché thoracique normal; hémogramme : G.R. : 4.230.000; Hb : 85 %; V.G. : 1; G.B. : 4.800, avec P.N. 56, L. 32, M. 12.

Six semaines plus tard

Le 28 décembre 1960 :

Nouvelle hospitalisation. Le malade, qui se plaint d'asthénie et d'anorexie, est manifestement dans un état d'intoxication éthylique subaiguë. Il n'y a ni douleurs ni diarrhée. Le poids n'est que de 54 kg. L'examen somatique est négatif. L'hémogramme, la vitesse de sédimentation et les électrolytes plasmatiques sont normaux. Sortie le 3 janvier 1961.

Revu en *consultation* encore tout récemment, le malade est dans un état assez satisfaisant.

EN RESUME

Chez un homme de trente-six ans, syndrome ulcéreux confirmé radiologiquement (ulcère bulbaire) et précédé pendant un an par de la diarrhée et des troubles dyspeptiques.

Evolution d'emblée hyperalgique et rapidement rebelle aux traitements médicaux.

Constatation d'une hypersécrétion acide gastrique considérable.

Décision chirurgicale dès le quatrième mois. Evocation per-opératoire d'un syndrome de Zollinger-Ellison devant la découverte d'une tumeur de la queue du pancréas.

Confirmation diagnostique par l'histologie révélant un carcinome langerhansien à cellules non B.

Effet spectaculaire du geste chirurgical, qui a associé pancréatectomie caudale, vagotomie et gastro-entérostomie, sur l'hypersécrétion acide de l'estomac.

La surveillance ultérieure confirme la stabilité du résultat acquis.

Recul post-opératoire de deux ans, sans manifestations ulcéreuses ni diarrhéiques.

Retenir :

- l'étude précise de la sécrétion gastrique avant et après l'exérèse tumorale, doublée toutefois d'une vagotomie ;
- les constatations histologiques apportées par les colorations des graisses et l'examen en polarisation.

OBSERVATION N° 2

Chri... Georges, né le 27 juin 1907, chauffeur, est marié et père d'un enfant bien portant. Il n'y a rien dans son ascendance qui mérite mention, non plus que dans ses antécédents jusqu'à son retour de captivité en 1945.

• HISTOIRE

En 1945, peu de temps après son retour en France, le malade commence à se plaindre d'une diarrhée (trois à quatre selles semi-liquides par jour) et d'une sensation de gêne épigastrique, à type de boule, non rythmée par les repas, cédant à l'ingestion d'une poudre alcaline, mais pouvant se répéter plusieurs jours de suite.

Vers 1950, la diarrhée semble se majorer ; mais dans l'ensemble, les troubles se modifient peu jusqu'en 1956.

En novembre 1956, en même temps que des vomissements très abondants qui durent une nuit, apparaît pour la première fois une violente douleur épigastrique.

Cette douleur, que le malade compare à celle que provoquerait « un tesson de bouteille », va dès lors survenir quotidiennement. Elle s'individualise par

son déclenchement postural (le malade penché en avant) et sa survenue surtout nocturne (à partir de minuit) sans pyrosis vrai. Son intensité peut aller jusqu'à entraîner des lipothymies. Souvent enfin elle s'accompagne d'une sensation de ballonnement avec clapotage épigastrique.

Dans l'intervalle de ces phénomènes hyperalgiques, on retrouve l'endolorissement épigastrique habituel et parfois des brûlures.

Mais en même temps, la diarrhée s'accroît : cinq à six selles liquides quotidiennes, souvent entre 5 et 6 heures du matin, puis une selle molle dans la journée. Le malade se plaint de quelques crampes musculaires.

En 1958, lors d'un examen radiologique, la compression abdominale déclenche exactement la douleur syncopale, sans pour autant faire apparaître la hernie hiatale recherchée. On parle de gastrite avec hypersécrétion.

C'est à cette époque, donc un an environ avant l'hospitalisation, qu'un fait nouveau se produit : une dysphagie basse apparaît, qui va s'accroître progressivement.

Il serait fastidieux d'énumérer les médicaments absorbés depuis le début des troubles, avec une égale inefficacité.

Finalement, sur le conseil du Docteur GAUSSEN, le malade accepte d'être hospitalisé à Bichat.

• HOSPITALISATION (Service du Docteur LAMBLING — 20 avril 1959)

L'examen clinique est remarquablement négatif. On est même frappé par la paradoxale conservation de l'état général chez ce malade, malgré l'intensité du syndrome douloureux, la dysphagie et la diarrhée au long cours. Il n'y a aucune intoxication alcoolique-tabagique.

Les constatations essentielles sont fournies par l'examen radiologique œso-gastro-duodénal, l'œsophagoscopie et plus encore le tubage gastrique.

L'examen radiologique (Docteur MOMBET) met en évidence une considérable quantité de liquide dans l'estomac à jeun. Ce liquide fait flocculer la baryte et donne aux contours gastro-duodénaux un aspect irrégulier et rigide. On remarque en outre :

- 1° une ascension des plis gastriques en « torsade » à travers le hiatus œsophagien du diaphragme avec reflux gastro-œsophagien important ;
- 2° une œsophagite basse avec un ulcère du bord droit du bas-œsophage.

L'œsophagoscopie (Docteur GARAIX) montre un œsophage normal jusqu'à 35 cm des arcades dentaires. A ce niveau, il existe deux gros bourrelets, antéro-gauche et postéro-gauche, réduisant la lumière à un petit triangle infranchissable. On ne constate cependant pas de rigidité au niveau de cette sténose, pas d'irrégularités ni de tendance hémorragique. Aspiration biopsique au delà

de la sténose. Histologiquement, le prélèvement est constitué de lambeaux d'épithélium œsophagien normal. Il existe un discret état inflammatoire, mais aucun élément suspect.

Au tubage gastrique (résultats *tableau VI*), il y a une hypersécrétion et une hyperchlorhydrie post-histaminiques absolument extraordinaires.

Le volume de la sécrétion atteint en effet 1.016 cm³ et le débit d'acidité libre 118,33 mEq.

La représentation graphique des résultats (*fig. 6*) montre que l'acidité libre dessine, à un niveau élevé, une courbe suspendue sans pic franc post-histaminique; tous les échantillons, qu'ils soient pré ou post-histaminiques, ont une concentration en HCl libre supérieure à 80 mEq/l.

La surface occupée par la sécrétion acide est considérable, témoignant d'une augmentation de la sécrétion acide primaire : le calcul donne d'ailleurs le chiffre fastidieux de 880 cm³.

Le pouvoir tampon est toujours inférieur à 8 mEq/l et l'écart des deux courbes, d'acidité totale en haut, d'acidité libre en bas, est très faible, ce qui plaiderait pour une sécrétion alcaline au plus normale. En réalité, le calcul du volume de la sécrétion alcaline (136 cm³) et le débit en Na (25,3 mEq) révèlent l'augmentation de cette sécrétion qui reste cependant modérée. Il est probable qu'il s'agit là d'un cas où l'augmentation a porté surtout sur l'eau et les bicarbonates sans augmenter la production de mucine.

Les résultats de ce tubage font aussitôt évoquer le cas Car... à peine vieux de quelques semaines. Jamais, en effet, jusqu'à cette observation, il n'y avait eu de telles constatations dans la série pourtant importante des tubages gastriques du Service. D'emblée, on pense à la même possibilité diagnostique.

D'autres examens complémentaires sont pratiqués.

Hémogramme : G.R. : 4.920.000; Hb : 100 %; V.G. : 1,01; G.B. : 10.500, avec P.N. 72, P.E. 2, L. 20, M. 6.

B.W. négatif; urémie : 0,20 g‰. Ni sucre ni albumine dans les urines. Glycémie : 0,90 g‰. Amylasémie : 48 uW. Taux de prothrombine : 80 %. Test de résistance à l'héparine : isocoagulable par rapport au témoin. Protidémie : 74 g‰. Calcémie : 92 mg/l. Calciurie : 154 mg/24 heures. Phosphorémie : 66 mg/l.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée *per os* : T. : 0,77 g‰; 15 mn : 0,77 g‰; 30 mn : 1,30 g‰; 60 mn : 1,94 g‰; 120 mn : 1,22 g‰; 180 mn : 0,57 g‰.

L'examen coprologique (Docteur GOIFFON) conclut, sur le plan fonctionnel, à une selle d'évacuation peu accélérée avec hypersécrétion importante, à une bonne capacité digestive (il y a quelques rares graisses neutres et acides gras) et à une insuffisance des acides organiques normaux.

Enfin, cholécystographie orale, cliché thoracique et E.C.G. normaux.

NUMÉROS ÉCHANTILLONS	VOLUME (en cm ³)	ACIDITÉ (en mEq/l)		ALCALINITÉ (en mEq/l)	POUVOIR TAMPON (en mEq/l)	VOLUME SEC. ALCALINE (en cm ³)	VOLUME SEC. ACIDE (en cm ³)
		Libre	Totale				
A) 0 minute	102	108	116	0	8	26	108
B) 10 »	65	106	114	0	8	13	52
C) 20 »	70	110	118	0	8	11	59
D) 30 »	50	118	122	0	4	7	43
<i>Après 1/2 mg d'histamine</i>							
1) 15 minutes	208	124	130	0	6	24	184
2) 30 »	85	118	126	0	8	9	76
3) 45 »	144	122	128	0	6	14	130
4) 60 »	140	110	116	0	6	26	114
5) 75 »	85	122	128	0	6	10	75
6) 90 »	60	104	112	0	8	12	48
7) 105 »	67	112	120	0	8	10	57
8) 120 »	227	112	120	0	8	31	196
<i>Total post-histamine</i>	1.016	D.A.L. 118,33 mEq				136	880

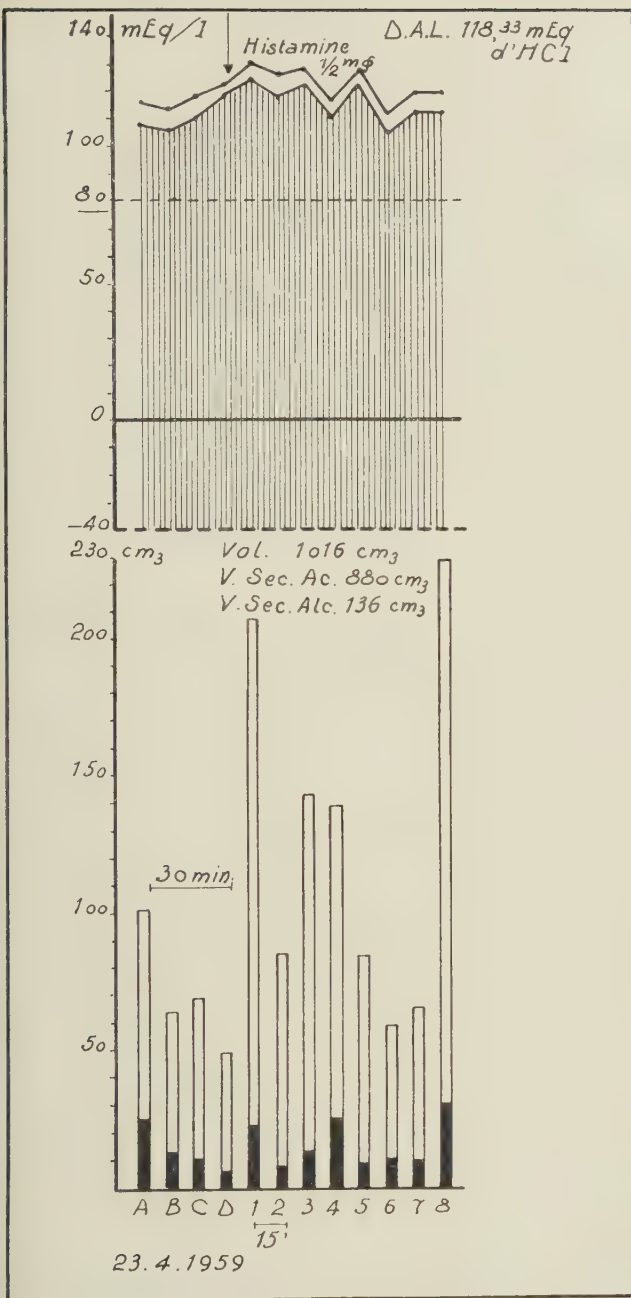


FIGURE 6 :

Obs. Chri...
(23-4-1959)

Représentation graphique
des résultats du tubage gas-
trique pré-opératoire

Pour chaque tubage :

- En bas, le volume de chaque échantillon est représenté par un rectangle dont la surface noire correspond au volume de sécrétion alcaline et la surface blanche au volume de sécrétion acide dans cet échantillon.
- En haut, la courbe supérieure — dite d'acidité totale — et la courbe inférieure — dite d'acidité libre (ou d'acido basicité, quand certains échantillons n'ont pas d'acidité libre mais de l'alcalinité) — sont tracées à partir des valeurs trouvées pour chaque échantillon. La surface comprise entre la courbe inférieure et l'horizontale passant par $-40 mEq/l$ marque la valeur globale de la sécrétion acide.

Donc, devant l'association de cette hypersécrétion acide gastrique « record » et d'un ulcère du bas-œsophage dont les manifestations hyperalgiques ont été précédées par de la diarrhée, on pose le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison et on demande une laparotomie pour exploration pancréatique.

Le malade est confié au Docteur MERCADIER, dans le Service du Docteur HEPP.

• INTERVENTION CHIRURGICALE (Docteur MERCADIER —
19 mai 1959)

Incision para-médiane droite débordant largement l'ombilic. A l'exploration, on constate qu'il existe une tumeur du volume du poing au niveau de la tête du pancréas. Elle est dure, de consistance régulière et de surface non homogène. Elle s'accompagne d'une hypertrophie du corps et de la queue du pancréas, sans qu'il soit possible de dire s'il s'agit d'une propagation tumorale ou de pancréatostase. L'estomac est distendu. Il ne présente aucune lésion organique apparente. Aucune anomalie au niveau du foie, de la rate et du péritoine exploré dans toute son étendue. On décide de faire une duodéno-pancréatectomie céphalique. Elle emporte le tiers inférieur de l'estomac, la totalité du cadre duodénal, la première anse grêle, la tête, le corps et l'isthme du pancréas. Elle est réalisée relativement facilement et ne s'accompagne d'aucune hémorragie.

Le rétablissement de la continuité est assuré en montant la deuxième anse grêle sous les vaisseaux mésentériques et à travers une brèche du mésocolon transverse. Anastomose pancréatico-jéjunale termino-terminale. Anastomose cholédoco-jéjunale termino-latérale, avec conservation de la vésicule dans laquelle on place une sonde de Pezzer qui sera extériorisée par une contre-incision droite. Anastomose gastro-jéjunale termino-latérale. Fixation de l'anse jéjunale à la brèche mésocolique, puis fermeture de tous les orifices entre les méso et le mésentère.

Un drain est placé à proximité de l'anastomose pancréatico-jéjunale et extériorisé par contre-incision gauche. Un autre drain est placé à proximité de l'anastomose cholédoco-jéjunale et extériorisé par contre-incision droite.

Fermeture de la paroi en deux plans : surjet de catgut sur le péritoine, points séparés de flexocrin sur l'aponévrose. Agrafes sur la peau.

• EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE de la pièce opératoire
(Docteur POTET)

Macroscopiquement :

La tumeur pancréatique est lisse et régulière avec un nodule arrondi adjacent, probablement ganglionnaire. A la coupe, le tissu est blanc, légèrement rosé. Il n'y a pas de capsule nette qui la limite du tissu pancréatique sain.

La muqueuse gastro-duodénale est d'aspect normal, pas d'image d'ulcère.

Histologiquement :

La tumeur procède par îlots cellulaires au sein d'un stroma scléreux en métamorphisme hyalin. Les cellules tumorales sont groupées en nodules agencés autour d'axes vasculaires très nombreux. Les cellules sont petites, régulières et contiennent un noyau arrondi, à chromatine fine; il n'y a pas de mitoses. Elles ont une forme cylindrique, rangées en palissade en bordure des capillaires; en périphérie, par contre, elles sont presque cubiques, constituant une couche de revêtement très régulière; les cellules intermédiaires, enfin, sont cubiques ou polygonales, voire arrondies. Leur cytoplasme est légèrement basophile et présente de fines granulations. Cette structure riche en capillaires et qui réalise par endroit une morphologie carcinoïde, est très endocrine et signe la nature langerhansienne de la tumeur.

Le pancréas, examiné au voisinage de la tumeur, est normal. Bien qu'il n'y ait pas de capsule nettement constituée, il n'y a jamais intrication entre le parenchyme sain et le tissu tumoral. Mais sur un des prélèvements, il existe une formation nodulaire limitée par une coque fibreuse et constituée entièrement des mêmes cellules tumorales : bien qu'on ne puisse y retrouver de tissu lymphoïde, il semble s'agir d'un ganglion envahi et ceci compte beaucoup plus que l'aspect structural et morphologique de la tumeur pour affirmer sa malignité.

La caractérisation du type cellulaire exact de cette tumeur langerhansienne maligne, cliniquement non insulino-gène, a été tentée par des colorations électives.

La fuchsine paraldéhyde met en évidence une coloration verte des cellules tumorales. L'absence de granulations violettes dans ces cellules vient aussi plaider pour leur nature A.

Par ailleurs, cette même coloration montre une hyperplasie des îlots de Langerhans à l'intérieur même du tissu pancréatique sain de voisinage, hyperplasie qui semble se faire aux dépens des cellules A avec disparition presque totale des cellules B.

L'argentation de Masson objective de fines granulations argentaffines.

La mise en évidence des phosphatases est négative.

En conclusion : carcinome langerhansien à cellules non B, tel qu'on en rencontre dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

Pièce de gastro-duodéno-jéjunectomie.

Aucune lésion ulcéreuse n'a pu être retrouvée sur la paroi gastro-duodénale. La muqueuse gastrique est légèrement hypertrophique, les tubes glandulaires sont très sinueux et, semble-t-il, plus longs que normalement. A l'examen grossier de cette paroi gastrique, il paraît exister une très grande abondance de cellules bordantes (*fig. 7*). C'est ainsi qu'au niveau d'un tube que le hasard des coupes a pris dans toute sa longueur, on en compte jusqu'à trente.

Par ailleurs, on note une certaine basophilie au niveau des culs-de-sac glandulaires où l'on peut compter de cinq à dix cellules bordantes (*fig. 8*). Ces tubes semblent en état d'hyperactivité.

Les glandes de Brunner au niveau du duodénum sont très modifiées. Il existe dans l'ensemble une certaine atrophie avec régression kystique. Les cellules deviennent cubiques, peu sécrétantes; les noyaux sont rejetés à la base et moins volumineux que normalement. Ces glandes de Brunner paraissent en état de métaplasie séreuse. La muqueuse grêle jéjunale est œdématisée et inflammatoire; on trouve, en un point, une petite ulcération laissant à nu le chorion de la sous-muqueuse.

• SUITES OPÉRATOIRES

Les suites opératoires ne sont pas simples.

Elles sont essentiellement marquées par la persistance d'une hypersécrétion gastrique considérable.

L'aspiration gastrique permet d'obtenir de 2 à 4 litres de liquide par vingt-quatre heures et un dosage de l'acidité libre montre qu'elle oscille entre 35 et 46 mEq/l.

Et c'est dans la crainte d'une gêne mécanique à l'évacuation gastrique qu'on se décide à réintervenir.

• SECONDE INTERVENTION CHIRURGICALE (Docteur MERCADIER — 16 juin 1959)

Incision para-médiane gauche, en dehors de la zone opératoire. Il existe une petite quantité de liquide dans la cavité péritonéale, d'aspect séreux. Il n'y a pas de fistule. L'intestin, déroulé dans sa totalité, est libre, mais il présente deux parties : une, supérieure, strictement normale; une, inférieure, où l'on constate un épaississement de la paroi qui est piquetée de pétéchies violacées, dont certaines s'étendent sur la partie terminale du mésentère.

On décide de faire une gastrotomie pour explorer la perméabilité de la bouche de gastro-jéjunostomie. La muqueuse gastrique est normale; la stase peu importante. La bouche gastro-jéjunale admet parfaitement deux travers de doigt.

On décide alors, malgré l'absence de stase gastrique, d'établir une dérivation gastro-jéjunale en montant une anse en pré-colique. Elle est faite en un plan de points séparés de fil de lin.

Un drain est laissé à proximité de l'anastomose et extériorisé par une contre-incision.

Fermeture de la paroi plan par plan.

Dans les *suites* de cette seconde intervention, aucune amélioration ne se dessine et finalement le malade meurt dans un tableau de cachexie le 11 juillet 1959.

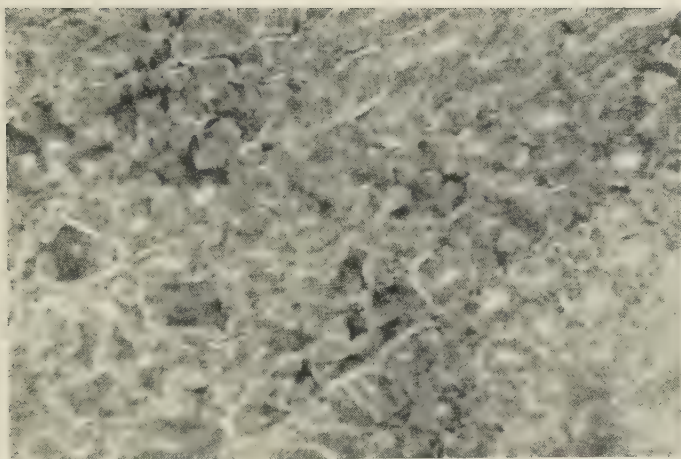


FIGURE 7 : *Obs. Chri...*

Muqueuse gastrique : hyperplasie glandulaire
et abondance des cellules bordantes (Trichrome safran, $\times 75$.)

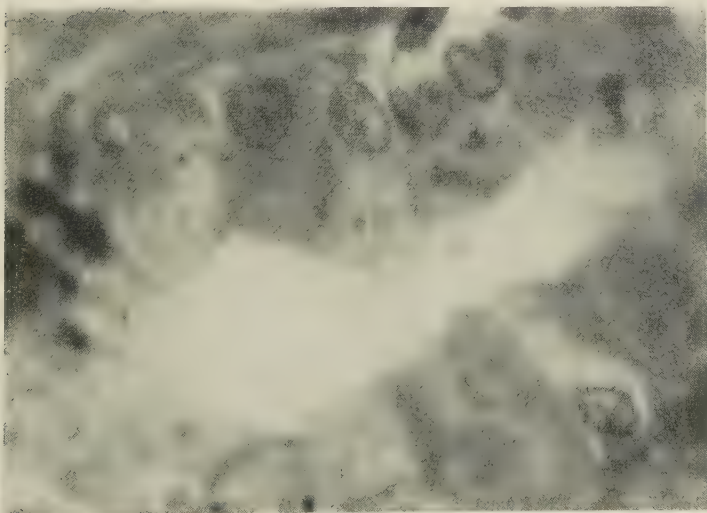


FIGURE 8 : *Obs. Chri...*

Détails d'un fond glandulaire fundique :
5 cellules bordantes (Trichrome safran, $\times 675$.)

• EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE POST-MORTEM

Il est malheureusement très incomplet.

A la vérification :

On constate une fibrose importante agglutinant toutes les anses grêles et rendant difficile la dissection.

Il n'y a pas d'obstacle au niveau de l'anastomose.

Le pancréas restant est dur et irrégulier.

Il y a de nombreuses adénopathies dures.

Le foie est de volume normal, mais avec quelques petites taches de bougie.

A l'examen histologique :

Le foie présente des lésions congestives avec dilatation des sinusoides et infiltration péri-portale. Les hépatocytes sont relativement peu lésés et présentent un petit nombre d'inclusions pigmentaires. Discrète stéatose.

Par contre, on trouve sous la capsule un petit nodule fait de cellules plus nettement basophiles, de petite taille, cubiques, et groupées autour de capillaires multipliés. Cette petite formation rappelle de très près la tumeur pancréatique primitive : il s'agit très certainement d'une métastase hépatique.

Le reliquat pancréatique caudal est sensiblement normal, de même le parenchyme rénal où il n'y a, en particulier, aucune lésion tubulaire.

EN RESUME

Chez un homme de cinquante-deux ans, ulcère peptique du bas-œsophage dont les premières manifestations douloureuses, apparues à quarante-neuf ans et suivies deux ans plus tard d'une dysphagie, ont été précédées par onze ans de dyspepsie et de diarrhée.

Echec des traitements médicaux.

La constatation d'une hypersécrétion acide gastrique considérable fait poser le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison.

La confirmation en est apportée d'abord par la découverte chirurgicale d'une tumeur de la tête du pancréas qu'on traite par duodéno-pancréatectomie céphalo-corporéale, ensuite par l'histologie qui révèle un carcinome langerhansien à cellules non B.

Echec du geste chirurgical à visée pathogénique sur l'hypersécrétion gastrique.

Décès deux mois plus tard.

A l'autopsie, métastase hépatique.

C'est à propos de ce malade que des études sécrétoires expérimentales ont été entreprises.

LES OBSERVATIONS
DE LA LITTERATURE



Le syndrome de Zollinger-Ellison dont l'individualisation ne date que de 1955 [250], a déjà suscité un nombre respectable de publications et chaque mois en apporte de nouvelles.

C'est dire que vouloir faire une revue complète de la littérature est presque une gageure : la nôtre, qui s'arrête aux publications de mars 1961, comporte sûrement des lacunes.

Certaines d'ailleurs nous sont connues puisque nous n'avons pas pu prendre connaissance des publications de M. LEVKOVITZ¹, de V.G. BORISOV², de L. GIEC et coll.³, de B. CHARLES et W.A. COCHRANE⁴, d'EISEMAN et coll.⁵, de W. Mc KENZIE et S.T. NORVELL Jr⁶, de VILARDELL⁷ dont les titres se rapportent directement à notre sujet.

Nous devons préciser aussi que, parmi les observations auxquelles nous faisons allusion ou que nous avons résumées, celle de WILDER, ALAN, POWER et ROBERTSON [240], les deux de COMROE (in [164]), les quatre de GRAVES et HODES (in [164]), celle de SHELBURNE et Mc LAUGHLIN [212], celle de WULFF [247], celle de CRAIG, ANDERSON et Mc FARLANE [38], les deux de Mc KENZIE, NORVELL, MATHEWS et SHNITKA [148] et les deux de THISTLETHWAITE et HORWITZ [227] n'ont pas été analysées dans le texte d'origine.

Ce préambule laisse déjà entendre que le syndrome de Zollinger-Ellison est loin d'être exceptionnel.

Ainsi en 1960, ZOLLINGER et CRAIG [257], tout comme ELLISON [63a] qui tient registre des tumeurs pancréatiques ulcérogènes, font état de plus de 80 cas connus. Mais, parmi eux, beaucoup sont le fait de communications personnelles et ne sont pas publiés. A l'inverse

(¹) *Harefuah*, 57, 65-67, 1959.

(²) *Klin. Med. Mosk.*, 37, 42-44, 1959.

(³) *Pol. Tyg. Lek.*, 14, 1101-1104, 1959.

(⁴) *Canad. Med. Ass. J.*, 82, 579-586, 1960.

(⁵) *Adv. Int. Med.*, 10, 107-135, 1960.

(⁶) *J.R. Coll. Surg. Edinburg*, 5, 191-205, 1960.

(⁷) *Rev. Clin. Esp.*, 77, 382-385, 1960.

d'ailleurs, certains le sont plusieurs fois et des auteurs, tels MURPHY et coll. [164], commettent l'erreur de les retenir comme autant de cas différents.

En France, un travail récent de GONDARD [94] s'appuie sur l'analyse de 61 observations. Mais certaines d'entre elles nous paraissent discutables.

Pour notre part, aux 2 observations typiques que nous venons de rapporter, notre revue de la littérature nous a permis d'ajouter 87 observations comportant :

- 1° Un ou plusieurs éléments de la triade :
 - hypersécrétion acide de l'estomac ;
 - ulcère *confirmé* du tractus digestif supérieur ;
 - diarrhée.
- 2° Une lésion langerhansienne *certaine*, à cellules non B :
 - qu'il s'agisse d'une tumeur ou d'une hyperplasie ;
 - qu'elle soit le siège pancréatique ou en tissu ectopique ;
 - qu'elle soit isolée ou associée à d'autres lésions endocrines intéressant l'hypophyse, les parathyroïdes, les surrénales ou même le pancréas insulaire à cellules B.

Si, dans un but de simplification, nous avons choisi de grouper ces observations sous deux rubriques principales, selon que la lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline est isolée ou non sur le plan endocrine, c'est que cette dernière éventualité a pris, comme nous le verrons, une importance considérable dans l'interprétation des faits.

* *

I. — OBSERVATIONS OU LA LÉSION LANGERHANSIENNE NON SECRÉTRICE D'INSULINE EST ISOLÉE SUR LE PLAN ENDOCRINE.

Elles sont au nombre de 57 ; s'y ajoutent nos 2 observations personnelles.

Mais d'emblée, il convient de signaler que toutes n'ont pas été étudiées sur le plan endocrine. Aussi dans ces cas, ne peut-on affirmer avec certitude le caractère véritablement isolé de la lésion langerhansienne.

Nous envisagerons successivement les observations avec maladie ulcéreuse, celles avec maladie ulcéreuse et diarrhée, celles enfin avec diarrhée sans maladie ulcéreuse.

A) Observations avec maladie ulcéreuse :

31 cas

En 1957, DONALDSON, Vom EIGEN et DWIGHT [45] récusent plusieurs des cas retenus par ELLISON [60] et, parmi eux, le cas n° 10 de HOWARD, MOSS et RHOADS [113], le cas d'AMENDOLA [1] et celui de MEYER-MAY [158].

D'autres auteurs acceptent ces 3 cas.

GONDARD [94] le fait avec des réserves.

Pour nous, ils sont à éliminer.

Dans le premier cas qui concerne une femme de quarante-six ans, contrairement à ce que signalent ZOLLINGER et ELLISON [250], puis ELLISON [60], HOWARD et coll. ne parlent pas d'ulcère, même après l'intervention qu'ils ont faite : la sténose du deuxième duodénum est d'origine extrinsèque, par compression liée à la tumeur pancréatique. En outre, on ne peut affirmer avec certitude l'hypersécrétion acide de l'estomac. Il ne reste que le carcinome langerhansien non sécréteur d'insuline.

Dans le cas d'AMENDOLA, il s'agit d'une femme de soixante-cinq ans opérée en mai 1942 d'une tumeur de la queue du pancréas révélée par son volume. Or, c'est seulement en octobre 1946 que se produit une perforation d'ulcère gastrique, alors même qu'il n'y a aucune récurrence tumorale décelable à la laparotomie. Bien plus, la simple suture de la perforation va donner un résultat satisfaisant des mois après, ce qui répond assez mal à ce qu'on sait du syndrome de Zollinger-Ellison. Cette histoire évoque plus une coïncidence qu'une relation de cause à effet entre l'adénome langerhansien kystique réséqué en 1942 et l'ulcère perforé de 1946.

Dans le cas de MEYER-MAY, la malade présente avant tout un adénome kystique langerhansien développé sur hétérotopie insulaire pylorique. L'ulcère du pylore dont le fond est constitué par le tissu hétérotopique, apparaît donc plus comme une ulcération de la tumeur. Or, la littérature que nous avons consultée sur ce sujet [84, 42, 26, 67, 151, 21, 166, 154, 44] montre que cette éventualité est bien connue en cas d'hétérotopie pancréatique de siège gastrique, *que celle-ci contienne ou non du tissu langerhansien*. Dans certains cas cependant, il s'agit effectivement de l'association d'un ulcère type Cruveilhier ; mais la présence de tissu insulaire n'est pas constante (2 cas de GARIN et COUDERT) et on parle de coïncidence [44]. Il apparaît donc difficile, même en cas d'ulcère vrai, d'affirmer la responsabilité

réelle d'une tumeur insulaire non sécrétrice d'insuline lorsqu'elle est développée aux dépens de tissu pancréatique hétérotopique de la paroi gastrique, à plus forte raison si l'on ignore tout de la sécrétion gastrique, si la maladie ulcéreuse dans son évolution ne sort pas de l'habituel et s'il n'y a pas de diarrhée associée.

Aussi avons-nous préféré ne pas retenir non plus le cas n° 2 de NELSON et SCOTT [166], ni le cas n° 8 de MARTINEZ, MORLOCK, DOCKERTY, WAUGH et WEBER [154]. Le premier concerne un homme de soixante-trois ans accusant depuis deux ans des accidents hémorragiques en rapport avec deux ulcères, gastrique et duodénal, et qui subit une gastrectomie subtotale, suivie de guérison. A l'histologie de la pièce, les auteurs trouvent une hétérotopie pancréatique d'aspect malin, au sein de laquelle il y a un îlot de Langerhans. Il n'y avait pas d'hyperinsulinisme. Le second concerne une femme de soixante et un ans hospitalisée pour *melœna* et amaigrissement. Les auteurs trouvent à la radio une lésion polypoïde du tiers moyen de l'estomac qu'ils résèquent. A l'histologie, il y a juxtaposition d'une ulcération muqueuse guérie et d'un adénome insulaire. Il n'y avait pas d'hyperinsulinisme.

Mais ces remarques faites à propos des tumeurs langerhansiennes ectopiques gastriques font se demander, d'une façon plus générale, si toutes les lésions insulaires à cellules non B, associées à une maladie ulcéreuse, sont effectivement « fonctionnelles » dans le sens du syndrome de Zollinger-Ellison, c'est-à-dire responsables de l'ulcère coexistant. Certaines parmi les observations que nous retenons après d'autres auteurs, sont en effet bien loin du tableau dramatique des 2 cas princeps de ZOLLINGER et ELLISON [250]. Sachant qu'il peut exister des tumeurs insulaires totalement latentes, découvertes uniquement à l'autopsie [142, 113, 190], on serait tenté, comme LÉGER, PRÉMONT et GUYET-ROUSSET [139], de considérer quelques observations étiquetées syndrome de Zollinger-Ellison sous l'angle d'une association fortuite et exceptionnelle d'une de ces tumeurs et d'une maladie ulcéreuse banale. Toutefois, le cas de SAILER et ZINNINGER [199], que LÉGER et coll. citent en exemple, en considérant la totale indépendance évolutive de la maladie ulcéreuse qui reste quiescente malgré l'évolutivité tumorale, peut être autrement interprété : l'évolutivité ulcéreuse a été stoppée par l'exérèse du carcinome insulaire à cellules D, l'absence de rechute lors de la récurrence tumorale s'expliquant par le caractère non fonctionnel de cette dernière. Le débat est donc difficile à trancher, mais il méritait d'être ouvert.

Négligeant 1 cas de BIGGART et WILLIS [16], trop succinctement évoqué, nous avons finalement retenu les observations suivantes :

• OBS. N° 1 — RABINOVITCH et ACHS, 1945 [188], cas n° 3

Femme blanche de trente-sept ans, vue le 12 janvier 1936 pour un syndrome ulcéreux évoluant depuis deux ans et majoré depuis deux semaines avec vomissements. On trouve une hyperchlorhydrie nette (?) et un *ulcère duodénal*. Le 24 septembre 1936, la reprise des troubles signe l'échec du traitement médical et, le 12 octobre 1936, gastro-entérostomie pour ulcère calleux sténosant du bulbe. Décès par collapsus le 30 octobre 1936, au décours d'un examen radiologique gastrique de contrôle. La glycémie à jeun pré-opératoire était de 0,95 g ‰.

A l'autopsie, un nodule de 2,3 cm de diamètre dans le corps du pancréas : tumeur dans l'ensemble bien limitée mais qui, par place, pénètre dans le tissu pancréatique avoisinant ; pas d'essaimage endo-vasculaire ; cellules tumorales volumineuses à noyau noir et cytoplasme bleu ; quelques mitoses. *Adénome langerhansien à malignité potentielle*.

Hypophyse et surrénales normales.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 2 — SAILER et ZINNINGER, 1946 [199]

Femme blanche de quarante ans, vue le 7 août 1933 pour un syndrome ulcéreux typique évoluant depuis quatre ans. La radio n'objective pas d'ulcère gastro-duodénal. Le suc gastrique après repas d'Ewald contient 70° d'HCl libre. Le traitement médical entraîne une sédation assez complète jusqu'en 1937-1938 où les douleurs reprennent avec une importante hémorragie digestive. On palpe une masse de l'hypochondre gauche. En avril et mai 1938, la radio montre un *ulcère bulbaire*. Malgré le traitement, les poussées ulcéreuses se répètent. Les examens complémentaires localisent la masse au pancréas. Devant une nouvelle hématoméso, laparotomie le 26 février 1941 : cicatrice d'ulcère duodénal + tumeur encapsulée à l'union corps-queue du pancréas de 12/8/6 cm ; pas de métastases ; *résection tumorale*.

A l'histologie, tumeur langerhansienne à cellules ni A ni B (MALLORY-AZAN, GOMORI), mais D ; quelques mitoses et effractions capsulaire ; un ganglion lymphatique envahi. *Carcinome*.

Radiothérapie post-opératoire. A la radio, bulbe cicatriciel et un diverticule du deuxième duodénum déjà noté.

Alors que l'état est satisfaisant, en mai 1943, nouvelle masse palpée dans la même région. Toujours pas d'hyperinsulinisme. En août 1944, laparotomie exploratrice : récurrence tumorale pancréatique et métastases hépatiques (biopsie, même type histologique que la première tumeur). Décès le 10 novembre 1944 au décours d'un épisode abdominal aigu avec saignement digestif.

A l'autopsie, thrombose mésentérique avec infarctus jéjunal ; tumeurs de la tête et de la queue du pancréas ; métastases. Même type histologique tumoral.

Pas d'examen des autres glandes endocrines.

Enquête familiale négative.

• OBS. N° 3 — CRAIG, ANDERSON et Mc FARLANE, 1950 [38]

Femme de quarante-sept ans. Accidents ulcéreux depuis dix ans. Plusieurs hématoméses. Suture d'un *ulcère duodénal* perforé. Puis gastrectomie subtotale sans amélioration. Aucune anomalie glycémique.

En juin 1947, recoupe de la gastrectomie pour un ulcère peptique du versant jéjunale de la bouche et *excision d'une tumeur* encapsulée de la queue du pancréas. Il s'agit d'une *tumeur insulaire à malignité potentielle*, non sécrétrice d'insuline.

Suites opératoires normales, mais aucune indication de l'évolution ultérieure.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 4 — STROM, 1952-1953 [222]

Homme de trente-deux ans. Bonne santé digestive jusqu'en juillet 1947, époque à laquelle s'installe un syndrome ulcéreux lié à un *ulcère bulbaire*. En octobre 1948, douleurs continues malgré le traitement médical. Repas d'épreuve d'Ewald : HCl 94/110. En novembre 1948, gastrectomie.

Dès février 1950, reprise d'un syndrome ulcéreux avec ulcère peptique de l'anastomose gastro-jéjunale. Repas d'Ewald : HCl 50/78. En juillet 1950, vagotomie transthoracique. Bon résultat malgré une note dysphagique, mais en février 1951, reprise des douleurs et, en mars, *melæna*. A la radio, gros ulcère peptique gastro-jéjunale. La sécrétion gastrique acide post-histaminique est élevée : 1 heure, 57/78 ; 2 heures, 36/65. Le 6 avril 1951, recoupe du moignon duodénal pour éliminer tout reste antral éventuel, exérèse de l'anastomose emportant l'ulcère et quasi-totalisation de la gastrectomie ; en outre, *pancréatectomie caudale* enlevant deux tumeurs palpées à ce niveau : l'une superficielle de la taille d'une petite poire, l'autre profonde de la taille d'une noisette.

Dès lors, suivi jusqu'en mai 1952, soit treize mois après la dernière intervention, le malade ne présente plus de manifestations ulcéreuses. Le seul ennui digestif se résume à un cardio-spasme difficile à traiter. La courbe d'hyperglycémie est normale. Il n'y a pas d'HCl après histamine et insuline.

Constatations histologiques : les deux tumeurs sont indépendantes, mais de même structure cytologique ; il s'agit de cellules rondes à cytoplasme granuleux éosinophile ; les mitoses sont rares ; il n'y a aucun caractère probant de malignité. Les colorations spéciales permettent d'identifier dans ces *adénomes* langerhansiens quelques cellules A, mais la majorité sont des « cellules B atypiques ». Rappelons qu'il n'y avait aucune manifestation d'hyperinsulinisme. Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 5 — NERENBERG, 1954 [167], cas n° 10

Femme de soixante-deux ans hospitalisée à cinq reprises pour hémorragies gastro-intestinales. Lors de la première admission, elle a subi une résection gastrique (ELLISON [60] parle d'ulcère duodénal, d'hématémèse massive et de gastrectomie subtotale, détails que ne mentionne pas NERENBERG lui-même) et, malgré ce geste chirurgical, elle a continué à saigner. A la cinquième hospitalisation, lapa-

rotomie exploratrice à la recherche de la cause de l'hémorragie. On trouve et on résèque une tumeur de la queue du pancréas. Cette tumeur encapsulée mesure 5,5/4,5/4,5 cm. La coloration de Gomori montre un adénome langerhansien typique très hyalinisé. Il y a une granulation normale des cellules B dans le pancréas adjacent qui est normal, ce qui, pour l'auteur, signifie que la tumeur n'est pas sécrétrice d'insuline. Rien dans l'observation d'ailleurs n'évoque un hyperinsulinisme.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 6 — WERMER, 1954 [236], cas V.P.

Homme de quarante et un ans. Gastro-entérostomie pour ulcère (siège ?) en 1914. En 1922, péritonite par perforation : décès.

A l'autopsie, ulcère gastrique perforé avec abcès dans le ligament gastro-colique. Nodule de 5 mm de la tête du pancréas et plusieurs nodules sous-muqueux du duodénum : *adénomes* langerhansiens. Pas de manifestations endocrines, en particulier d'hyperinsulinisme, durant la vie.

Enquête familiale très complète et positive : sur 9 enfants, restent 7 filles vivantes dont 4 ont une maladie polyendocrine et une maladie ulcéreuse.

• OBS. N° 7 — DRAGSTEDT et OBERHELMAN, 1955 [50]

Homme de quarante-six ans. En février 1947, gastrectomie subtotale pour une hémorragie massive liée à un *ulcère duodénal*.

Deux mois plus tard, ulcère peptique gastro-jéjunal. La sécrétion gastrique nocturne spontanée contient 260 mEq d'HCl libre. Vagotomie transthoracique. Amélioration temporaire.

En septembre 1947, la sécrétion nocturne spontanée contient 124 mEq d'HCl libre. Il n'y a pas de réponse sécrétoire définie à l'hypoglycémie insulinique.

En novembre 1947, traitement chirurgical d'une fistule gastro-jéjuno-colique avec vagotomie sous-diaphragmatique. Cinq jours plus tard, hémorragie gastrique mortelle.

A l'autopsie : volumineux ulcère peptique gastro-jéjunal dans le fond duquel s'ouvre une artère, et *carcinome* langerhansien de la tête du pancréas avec une métastase hépatique.

Il ne semble pas y avoir eu d'accidents d'hyperinsulinisme ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 8 — JENKINS, 1955 [118]

Femme blanche de trente ans. Depuis un an, syndrome ulcéreux incomplètement amélioré par le traitement médical. A la radio, pas d'ulcère évident, mais dilatation duodénale.

À l'intervention, on ne trouve pas d'ulcère. On fait une duodéno-jéjunostomie pour pallier l'obstruction (?) responsable de la dilatation duodénale.

Quatre mois plus tard, suture d'un ulcère jéjunal perforé. Décès au quatrième jour par péritonite.

À l'autopsie, quatre ulcérations duodénales, en plus de l'ulcère jéjunal suturé, ainsi qu'une petite tumeur pancréatique qui s'avère être un *carcinome* des îlots.

Il ne semble pas y avoir eu d'accidents d'hyperinsulinisme ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 9 — MOYER et BERNARD, 1955 [163], cas n° 1, F.H.

Femme blanche de cinquante-huit ans. En 1943, *pancréatectomie céphalique*, duodénectomie et gastrectomie partielle pour une tumeur de la tête du pancréas qui est interprétée comme un *carcinome* langerhansien.

Deux ans plus tard, en 1945, ulcère peptique de la bouche gastro-jéjunale : recoupe du moignon gastrique.

Deux ans plus tard, en 1947, nouvel ulcère peptique du versant jéjunal de l'anastomose : nouvelle résection du moignon doublée d'une vagotomie.

Décès en 1952 par pneumonie.

À l'autopsie, le foie est manifestement néoplasique, mais interprétations histologiques divergentes entre un cancer primitif et des métastases d'un *carcinome* langerhansien.

Il ne semble pas y avoir eu de manifestations d'hyperinsulinisme ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 10 — MOYER et BERNARD, 1955 [163], cas n° 2, D.B.

Femme blanche de trente et un ans. *Ulcère duodénal*, sténose pylorique et cholécystite aiguë en 1952 : cholécystectomie et gastro-entérostomie. Un mois plus tard, en septembre 1952, gastrectomie 2/3.

En avril 1953, recoupe gastrique et vagotomie pour l'ulcère de l'anastomose gastro-jéjunale et une œsophagite peptique avec ulcère.

En décembre 1953, fistule jéjuno-colique. En janvier 1954, résection en bloc d'une fistule gastro-jéjuno-colique. Décès au douzième jour en urémie et anasarque.

À l'autopsie, *cacinome* langerhansien avec métastases hépatiques. Quelques cellules contiennent des granulations pourpres comme des cellules B, ce dont nous rapprocherons l'hypoglycémie à jeun (0,49 g %₀₀), mais sans accidents d'hyperinsulinisme.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 11 — ZOLLINGER et ELLISON, 1955 [250], cas n° 2, J.M. (ZOLLINGER et Mc PHERSON, 1958 [252], cas n° 2 — ZOLLINGER et ELLIOTT, 1959 [253], cas n° 2 — ZOLLINGER et CRAIG, 1960 [254])

Femme blanche de dix-neuf ans. En juillet 1951, douleurs abdominales. En février 1952, laparotomie exploratrice négative, appendicectomie. En juillet 1953, péritonite par perforation de *deux ulcères jéjunaux* à 15 cm du Treitz qui sont suturés. En octobre 1953, occlusion sur brides: intervention. En novembre 1953, syndrome occlusif récessif. Vue par les auteurs le 19 janvier 1954 pour des douleurs abdominales intenses, des vomissements abondants, une altération de l'état général (amaigrissement de 26 kg depuis 1951). Syndrome occlusif qu'on traite avec succès par aspiration. Glycémie: 1 g %. Quelques jours plus tard, la sécrétion gastrique de douze heures est de 2.800 cm³ avec 308 mEq d'HCl libre, puis de 2.400 cm³ avec 259 mEq d'HCl libre. A la radio, on discute un ulcère bulbaire et un ulcère jéjunal; le grêle apparaît dilaté, hypotonique. Le 28 janvier 1954, dans l'intention de supprimer l'hypersécrétion acide: vagotomie sous-diaphragmatique et gastrectomie subtotale Billroth I.

Le moignon mesure 6/8 cm. Sur la pièce, on note une hyperplasie des cellules pariétales qu'on retrouve au niveau de l'antrum et du pylore. La sécrétion gastrique de douze heures est tombée à 570 cm³ avec 28 mEq d'HCl libre. La malade sort le 14 février 1954.

Après plusieurs épisodes de crampes et de brûlures épigastriques, elle est réhospitalisée en juillet 1954. Il n'y a pas d'hypoglycémie. A deux reprises, le test de Hollander témoigne d'une vagotomie incomplète. Sous vagolytiques, l'aspiration gastrique de douze heures ramène 2.000 cm³ avec 32 mEq d'HCl libre. Sans médication, l'aspiration ramène 1.260 cm³ avec 74 mEq d'HCl libre. A la radio, il y a une hernie hiatale et un ulcère peptique de la stomie gastro-duodénale avec de gros plis duodénaux. Tentative d'irradiation du moignon gastrique (2.000 r) pour arrêter l'hypersécrétion. On croit à un résultat: 1.250 cm³ avec seulement 21,5 mEq d'HCl libre. Mais dix jours plus tard, l'aspiration de douze heures ramène 1.350 cm³ avec 81,9 mEq d'HCl libre. La gastrectomie totale est envisagée, d'autant que le 17 octobre 1954 la malade est à nouveau hospitalisée pour de violentes douleurs et des vomissements abondants. La sécrétion gastrique de douze heures est moins élevée (de 325 à 695 cm³ avec une concentration en HCl libre de 49 à 94 mEq/l). Tous les tests glucidiques sont normaux et un hyperinsulinisme est éliminé. On remarque à nouveau un hirsutisme et un faciès lunaire, mais les corticoïdes urinaires sont à peine augmentés. Le test de Hollander plaide toujours pour une vagotomie incomplète. Une recrudescence des signes au cours d'une épreuve de jeûne fait craindre une perforation. La radio montre un ulcère *œso-gastrique* avec *œsophagite* et un volumineux ulcère de l'anastomose gastro-duodénale. Aussi, en novembre 1954, laparotomie: elle confirme les deux ulcères; les surrénales sont macroscopiquement normales (biopsie de la gauche); on fait une gastrectomie totale avec *œsophago-jéjunostomie*; en outre, *exérèse de deux nodules* de la queue du pancréas pris pour des ganglions.

La pièce opératoire comprend les deux ulcères; le moignon gastrique montre des plis hypertrophiés. L'un des deux nodules est une tumeur langerhansienne

encapsulée prélevée avec le tissu pancréatique normal adjacent. L'autre est un ganglion envahi. Il s'agit d'un *carcinome* insulaire ne contenant pas de cellules B ; mais les colorations spécifiques n'ont pas permis d'identifier non plus un autre type cellulaire. La biopsie surrénale est normale. Dans les suites, se développe une sténose de l'anastomose œso-jéjunale, nécessitant des dilatations. Une fistule œso-pleurale va entraîner deux thoracotomies. Finalement, la malade sort le 15 février 1955.

Cinq ans après la gastrectomie totale, elle va bien, a repris son poids idéal et vient de se marier. Il n'y a aucune manifestation de récurrence tumorale.

A noter que les auteurs avaient isolé une fraction électrophorétique particulière du sérum qui leur paraissait s'apparenter au glucagon.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 12 — ELLISON, 1956 [60], cas n° 1, F.Y.

Homme blanc de soixante et un ans. Syndrome ulcéreux évoluant depuis trente ans, devenu subintrant avec sténose pylorique et amaigrissement de 11 kg. Une aspiration gastrique de douze heures ramène 1.200 cm³. Mais on ne peut parler d'hyperchlorhydrie. A la radio, *ulcère bulbaire* avec sténose pylorique. Pas d'hyperinsulinisme clinique.

Laparotomie : pyloroplastie et vagotomie sous-diaphragmatique ; le corps et la queue du pancréas paraissent nodulaires (biopsie).

Trois semaines plus tard, réintervention : *pancréatectomie subtotale* corporeo-caudale.

Masse tumorale de 5/4/2 cm à la jonction corps-queue, interprétée comme un *carcinome* langerhansien avec hyperplasie adénomateuse des îlots de la queue du pancréas.

Décès au bout de quelques mois.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 13 — ELLISON, 1956 [60], cas n° 4, F.H.

Homme blanc de cinquante-cinq ans. Syndrome ulcéreux évoluant depuis vingt ans. Devant la majoration des douleurs, cholécystectomie inefficace un an plus tôt. Dans les trois mois qui précèdent l'hospitalisation, amaigrissement de 12 kg.

La sécrétion gastrique nocturne de douze heures est de 1.225 cm³ avec 66 mEq d'HCl libre. Pas d'évidence d'hyperinsulinisme. A la radio, gastrite hypertrophique, bulbe cicatriciel, *ulcère du deuxième duodénum*. A l'intervention, la réaction inflammatoire est telle au niveau de D2 qu'on se contente d'une gastro-entérostomie avec vagotomie. La sécrétion gastrique des douze heures de la nuit est tombée à 250 cm³ avec 5 mEq d'HCl libre, mais le syndrome douloureux persiste. Réhospitalisation cinq mois plus tard, après plusieurs hémorragies digestives. Une aspiration gastrique de quatre heures ramène 175 cm³ avec 15,7 mEq d'HCl libre. Après insuline (glycémie : 0,54 g‰), l'aspiration donne 475 cm³ avec 42 mEq d'HCl libre. A la radio, *ulcère peptique* de la bouche.

Six mois donc après la première, nouvelle laparotomie : *carcinome* de la tête du pancréas avec métastases duodénales, péritonéales, ganglionnaires ; volumineux ulcère peptique de l'anastomose ; biopsie ganglionnaire : origine langerhansienne de la tumeur.

Décès quelques semaines plus tard.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 14 — ELLISON, 1956 [60], cas n° 5, H.M.

Homme blanc de soixante-dix-huit ans. Hospitalisé pour asthénie et amaigrissement depuis quatre mois. Découverte d'un *melœna*. A la radio, sténose pylorique. Cachexie progressive et décès.

A l'autopsie, gros ulcère du premier duodénum ; *adénome langerhansien à malignité potentielle* de la queue du pancréas.

Il ne semble pas qu'il y ait eut d'hyperinsulinisme clinique ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 15 — BUSTEED et SPEIR, 1957 [27]

Homme de trente-sept ans. Vu par les auteurs le 23 août 1954 avec l'histoire suivante : gastrectomie subtotale en 1953 pour *ulcère du premier duodénum* ; rechute douloureuse huit mois plus tard, en rapport avec un ulcère peptique ; vers juin 1954, installation d'un ictère qui se complique en août d'une hémorragie digestive importante. Amaigrissement. Douleurs épigastriques transfixiantes. On pense que l'ictère est obstructif et en rapport avec l'ulcère peptique et le malade est adressé aux auteurs pour traitement.

Intervention le 26 août 1954. Tumeur ronde, de la taille d'une balle de tennis, à la face antérieure de la tête du pancréas. Ulcère sur l'anse efférente à 2 cm de l'anastomose avec réaction inflammatoire alentour et ganglions. Foie de rétention, voies biliaires distendues par compression tumorale. Pas de métastases.

Duodéno-pancréatectomie subtotale laissant la queue du pancréas (5 cm) en place et recoupe gastrique après résection de l'anastomose et de l'ulcère, le tout suivi de cholédoco-jéjunostomie termino-terminale, pancréato-jéjunostomie termino-latérale et, 10 cm en aval, gastro-jéjunostomie. Suites opératoires simples. Glycémies entre 1,05 et 1,53 g.

Deux ans et trois mois après la dernière opération, le malade mène une vie normale sans traitement ni insuline.

Constatations anatomo-pathologiques essentielles : la tumeur pancréatique, de 6,5 cm de diamètre, a une extension duodénale volumineuse qui comprime le cholédoque. Parmi les ganglions, un est envahi. L'aspect histologique de la tumeur plaide pour une origine langerhansienne, mais le type cellulaire n'est pas précisé. Les mitoses y sont rares, mais les vaisseaux sanguins et lymphatiques contiennent des amas cellulaires tumoraux.

C'est surtout le ganglion envahi qui permet de dire *carcinome*. A noter que rien dans l'observation n'évoque l'hyperinsulinisme.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 16 — FORD, JORDAN, ERICKSON et FREEMAN, 1957 [73]

Homme noir de trente-quatre ans. Hospitalisé pour la première fois le 3 mars 1950 pour un syndrome douloureux épigastrique intermittent évoluant depuis neuf mois. Pas d'amaigrissement.

Examen négatif. Un échantillon de suc gastrique à jeun titre 95 mEq/l d'acidité totale et 80 mEq/l d'acidité libre. A la radio, bulbe intolérant et déformé, mais pas de niche ulcéreuse évidente. Sédation par le traitement médical. Le malade sort le 6 avril 1950. Réapparition des troubles et nouvelle hospitalisation le 9 août 1950. Le malade a maigri de plus de 6 kg. Le suc gastrique à jeun titre 113 mEq/l d'acidité totale et 105 mEq/l d'acidité libre. A la radio, *ulcus duodénal* avec début de sténose pylorique. Nouveau traitement médical, rémission complète. Le malade sort le 18 octobre 1950. Au bout de quelques mois, rechute et réhospitalisation dans un autre hôpital le 18 octobre 1951 où l'on confirme le diagnostic d'*ulcus duodénal* avec sténose pylorique. Le 7 décembre 1951, gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale. Le malade sort le 4 janvier 1952. Il est réhospitalisé au même hôpital le 27 août 1952 pour le même syndrome douloureux. Le suc gastrique à jeun titre 68 mEq/l d'acidité totale et 48 mEq/l d'acidité libre. La détermination de l'acidité après insuline donne un maximum de 118 mEq/l d'acidité libre. La glycémie à jeun est de 0.68 g $\%$. Il n'y a pas d'hyperinsulinisme clinique. Ni la radio, ni la gastroscopie ne montrent d'ulcère. On n'en abandonne pas pour autant l'hypothèse d'un *ulcus peptique* et, le 10 septembre 1952, vagotomie transthoracique. Dans les vingt-quatre premières heures post-opératoires, l'aspiration gastrique ramène 1.500 cm³ et un échantillon de suc gastrique à jeun contient 32 mEq/l d'acidité totale et 4 mEq/l d'acidité libre, chiffres qui s'élèvent respectivement à 75 mEq/l et 59 mEq/l après insuline. Le malade sort le 23 septembre 1952.

Accalmie de trois ans et demi, puis rechute. Le 8 juin 1956, le malade est réhospitalisé, comme primitivement, au V.A.H. d'Houston pour une douleur en coup de poignard apparue cinq heures auparavant. Objectivement, contracture et pneumopéritoine. La laparotomie confirme le diagnostic clinique d'*ulcère peptique perforé*. Résection d'un petit fragment gastrique et de la portion jéjunale adjacente : réparation par jéuno-jéjunostomie et gastro-jéjunostomie termino-latérale. Le pancréas est normal au palper. En post-opératoire, l'aspiration gastrique ramène 1.200 cm³. La convalescence est simple. Le malade sort le 5 juillet 1956 avec un traitement anti-ulcéreux. Mais le 20 juillet 1956, réhospitalisation pour douleur épigastrique et vomissements. L'aspiration gastrique des vingt-quatre heures ramène 1.050 cm³ et l'étude d'un échantillon à jeun montre 26 mEq/l d'acidité totale et 20 mEq d'acidité libre. A la radio, nouvel *ulcère peptique* qui résiste au traitement médical. On envisage un nouvel acte chirurgical car, malgré les précédentes résections gastriques, il reste un important moignon ; de plus, la présence d'acidité libre dans les échantillons à jeun suggère que la vagotomie est incomplète. On discute l'éventualité d'une tumeur pancréatique associée, mais on la repousse sur l'explo-

ration négative du pancréas en juin 1956. Le 20 août 1956, laparotomie : gros noyaux dans le mésentère, la région cœliaque, les ligaments pancréatico-splénique et gastro-colique. Prélèvement pour examen extemporané. Dans l'attente du résultat, vagotomie sous-diaphragmatique et nouvelle résection gastrique laissant moins de 10 % de l'estomac. La portion jéjunale qui porte l'ulcère peptique est excisée. Entéro-entérostomie et gastro-jéjunostomie termino-latérale. L'histologie répond : ganglion envahi par un néoplasme « ressemblant à une tumeur à cellules argentafines ». L'attention se porte alors sur le pancréas : tumeur du corps. Splénectomie et *pancréatectomie corporéo-caudale*. En outre, tous les éléments tumoraux visibles ou palpables sont enlevés. Examen anatomo-pathologique : ulcération de la bouche gastro-jéjunale. Les ganglions se révèlent du même type histologique que la tumeur du corps du pancréas qui mesure 3,5/2 cm. Il s'agit bel et bien d'un *carcinome* insulaire.

Au moment de l'intervention, une électrophorèse des protides n'avait pas montré de composant anormal type glucagon.

Après l'intervention, l'aspiration de vingt-quatre heures ne ramène que 429 cm³ et il n'y a pas d'HCl libre. Le malade sort le 21 septembre 1956. Des accidents sub-occlusifs le font réhospitaliser le 19 octobre 1956 et le 6 novembre 1956. Ils cèdent au traitement médical. Le dernier a fait discuter une pancréatite aiguë. La glycémie est à 0,78 g‰. L'électrophorèse des protides ne montre pas de constituant anormal. En douze heures, l'aspiration gastrique ne ramène que 265 cm³ sans acidité libre. Non plus qu'à jeun, il n'y a d'HCl libre après histamine et insuline.

Devenir ultérieur non précisé.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 17 — VON PLANTA, 1957 [233], cas n° 2

Homme de soixante-dix ans. Hospitalisation d'urgence pour une cholécystite aiguë. Cholécystectomie.

Décès au dixième jour post-opératoire par péritonite biliaire liée à la perforation du canal hépatique.

Il existe aussi *deux ulcères du bulbe* et de nombreux nodules bien limités, mais non encapsulés du pancréas. Il s'agit d'une adénomatose langerhansienne à cellules ne contenant pas de granulations, donc, pour l'auteur, ni B ni A. Le reste du pancréas est normal.

Il ne semble pas y avoir eu d'hyperinsulinisme clinique ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 18 — VON PLANTA, 1957 [233], cas n° 3

Femme de soixante-douze ans. Dyspepsie hypersthénique depuis des années. Intervention d'urgence pour péritonite appendiculaire. Dans les suites, complication vasculaire cérébrale entraînant la mort.

A l'autopsie, plusieurs érosions antrales hémorragiques. Gros *ulcère bulbaire* flanqué d'une érosion hémorragique superficielle. Dans la queue du pancréas, nodule tumoral (noisette). Les cellules ont un cytoplasme clair où les colorations spéciales ne mettent pas de granules en évidence. Il n'y a pas non plus de grains argentables. Il s'agit d'un *adénome* langerhansien à cellules ni A ni B. A noter que certaines coupes de la tumeur montrent vers sa périphérie une infiltration lipidique.

Il ne semble pas y avoir eu d'hyperinsulinisme clinique ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 19 — OBERHELMAN, NELSEN et DRAGSTEDT, 1958 [168].
cas n° 1

Homme de cinquante-deux ans. Ulcère duodéal découvert en 1953 : traitement médical.

Sédation complète jusqu'en avril 1954 : perforation de l'ulcère. Suture et nouveau traitement médical.

Sédation jusqu'en juin 1954 : hémorragie digestive massive. Gastrectomie sub-totale. Trois mois plus tard, ictère du sérum homologue. Rechute ulcéreuse en octobre 1954 : vagotomie transthoracique pour ulcère peptique de l'anastomose.

Moins de deux mois plus tard, douleurs et diarrhée en rapport avec une fistule gastro-jéuno-colique. En septembre 1955, cure chirurgicale de la fistule et de l'ulcère peptique responsable ; la résection gastrique laisse moins de 20 % de l'estomac.

Rechute douloureuse en janvier 1957. En avril, découverte d'un nouvel ulcère peptique.

Vu par les auteurs en juin 1957. Des nombreux examens complémentaires, retenir la calcémie, la phosphorémie, les phosphatases et la glycémie normales. Trois examens de la sécrétion gastrique des douze heures de la nuit donnent respectivement 27, 25 et 31 mEq d'HCl libre. Les tests à l'insuline témoignent d'une section complète des vagues. A la radio, gros ulcère de l'anastomose. Les auteurs portent alors un diagnostic de tumeur insulaire non sécrétrice d'insuline. Le 20 juin 1957, laparotomie : large ulcère perforé de l'anastomose. La palpation du pancréas est négative, mais le décollement duodéal fait découvrir un ganglion qui est prélevé. L'examen histologique extemporané répond : métastase d'un carcinome compatible avec une origine langerhansienne. La majorité des tumeurs antérieurement rapportées siégeant dans le corps et la queue du pancréas, les auteurs misent sur cet argument de fréquence et font une *pancréatectomie corporéo-caudale*. En outre, résection de l'anastomose et de l'ulcère ; nouvelle gastro-jéjunostomie.

Mais au quinzième jour, extériorisation d'une fistule gastro-jéuno-cutanée, puis hématoméso : il y a un nouvel ulcère peptique. La sécrétion gastrique des douze heures de la nuit atteint les chiffres d'hypersecretion pré-opératoires. Irradiation du moignon gastrique. Fermeture spontanée de la fistule cutanée. Le malade sort le 3 août 1957. Hospitalisation en septembre 1957 pour bilan. *Melœna* occulte. Bien que l'étude de la sécrétion gastrique des douze heures de la nuit ne montre

pas d'acidité libre, il y a de 5 à 20 unités cliniques d'HCl libre dans les échantillons du matin à jeun et une réponse, modérée, à la stimulation histaminique. La recherche d'un hyperparathyroïdisme est négative. La radio retrouve un gros ulcère peptique de l'anastomose et le lavement baryté objective une fistule gastro-jéuno-colique. Les auteurs décident alors de compléter la pancréatectomie puisque la précédente n'a pas permis l'exérèse de la lésion primitive. Le 15 octobre 1957, laparotomie : *duodéno-pancréatectomie céphalique* ; le cholédoque est anastomosé à l'extrémité duodénale de l'anse jéjunale afférente et l'ulcère peptique comme la fistule sont laissés en place. La pièce opératoire contient une tumeur des îlots de Langerhans non sécrétrice d'insuline, développée sur hétérotopie pancréatique de la paroi duodénale près du canal de Santorini. Les colorations spéciales (Gomori) ne montrent pas de granules A dans les cellules tumorales. Il s'agit d'un *carcinome*. Les suites sont simples. Le diabète est équilibré par l'insuline. L'insuffisance pancréatique exocrine se traduit par des selles abondantes et molles. Il n'y a pas d'acidité libre dans le suc gastrique, même après histamine. Fin novembre, le malade sort. Il est réhospitalisé pour bilan en janvier 1958. Il a repris 8 kg. Il n'y a pas d'acidité libre dans la sécrétion gastrique des douze heures de la nuit. Mais surtout, il y a cicatrisation complète de l'ulcère peptique et fermeture de la fistule gastro-jéuno-colique.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 20 — PATTON, 1958 [175]

Femme. *Diathèse ulcéreuse* d'évolution aiguë et qui entraîne la mort, trois semaines après un accouchement.

A l'autopsie, tumeur langerhansienne non sécrétrice d'insuline avec métastases hépatiques : *carcinome*.

Pas d'étude des autres endocrines ni d'enquête familiale signalées.

• OBS. N° 21 — ZOLLINGER et Mc PHERSON, 1958 [252], cas n° 3, C.K. (ZOLLINGER et ELLIOTT, 1959 [253], cas n° 1)

Femme blanche de quarante-quatre ans. Bien portante jusqu'en 1953 où elle subit une laparotomie pour adhérences. En décembre 1953, suture d'un *ulcère* jéjunale perforé. En septembre 1955, suture d'un nouvel ulcère jéjunale perforé. Persistance d'un syndrome douloureux épigastrique transfixiant avec vomissements, amaigrissement de 7 kg et mélèna récidivant.

En mai 1956, la malade est adressée aux auteurs avec le diagnostic d'adénome ulcérogène du pancréas.

Bilan : sécrétion gastrique des douze heures de la nuit, 2.700 cm³ avec 27 mEq d'HCl libre ; activité peptique élevée ainsi que dans les urines ; courbe d'hyperglycémie provoquée paradiabétique ; ulcère jéjunale à la radio ; explorations endocrines normales (selle turque, I131, calcémie, stéroïdes urinaires) ; pas de sérotonine dans les urines.

Intervention : ulcère jéjunal à 8 cm de l'angle de Treitz et trois tumeurs corporeo-caudales du pancréas ; *pancréatectomie corporeo-caudale*, splénectomie, gastrectomie 2/3 Billroth I, vagotomie. A l'histologie : *trois adénomes et adénomatose langerhansienne diffuse à cellules non B avec des signes de malignité potentielle*. Au niveau de l'estomac, gastrite hypertrophique.

Mais quinze jours plus tard, sécrétion gastrique de douze heures, 950 cm³ avec 90 mEq d'HCl libre. La rechute douloureuse ne tarde pas. En juillet 1956, fistule duodéno-colique en rapport avec un ulcère duodénal. Suture du côlon, *duodéno-pancréatectomie céphalique* (tout le pancréas est ainsi réséqué), recoupe gastrique et gastro-jéjunostomie Billroth II avec réimplantation de l'ampoule de Vater dans le jéjunum.

A l'histologie : transformation adénomateuse des îlots et adénome langerhansien microscopique duodénal sous-muqueux.

Mais une semaine plus tard, sécrétion gastrique de douze heures : 800 cm³ avec 16 mEq d'HCl libre. Une fistule gastro-cutanée se développe au niveau de la gastrostomie de décharge qui a été faite. Le diabète pancréatoprive est difficile à équilibrer. On s'efforce de pallier l'insuffisance pancréatique exocrine. La sécrétion acide de douze heures dépasse 70 mEq. Aussi, en septembre 1956, irradiation de la poche gastrique (3.700 r). L'échec conduit à la gastrectomie totale en octobre 1956 qui vient à bout de l'hypersécrétion et de la fistule. Mais grandes difficultés pour équilibrer cette femme qui pèse 36 kg, n'a plus d'estomac ni de pancréas et dont le diabète est instable.

En septembre 1957, onze mois après la gastrectomie totale, occlusion du grêle par sténose qui force la main : entéro-entérostomie. Décès au vingt-troisième jour par cachexie et broncho-pneumonie.

Autopsie : pas la moindre métastase décelable à même d'expliquer la persistance de l'hypersécrétion après la pancréatectomie totale. Stéatose hépatique. Néphro-calcinose. Endocrines macroscopiquement normales. Hypophyse non examinée.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 22 — ZOLLINGER et Mc PHERSON, 1958 [252], cas n° 4.
A.F.

Homme blanc de cinquante ans. En 1942, gastrectomie Billroth II pour *ulcère duodénal*. En 1943, suture d'un ulcère peptique perforé suivie quelques mois plus tard d'une recoupe du moignon et d'une vagotomie sous-diaphragmatique. Deux ans après, nouvel ulcère peptique : vagotomie transthoracique. Persistance des douleurs.

En 1954, vu par les auteurs : ulcère peptique. Décision de gastrectomie totale. Outre celle-ci, malgré l'absence de tumeur macroscopique, *pancréatectomie corporeo-caudale*.

A l'histologie, *hyperplasie adénomateuse diffuse des îlots à cellules non B*. A noter que rien dans l'observation n'évoque un hyperinsulinisme.

Suivi pendant deux ans, le malade avait repris 8 kg et ne présentait plus de troubles.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 23 — FARRAR, Mc BURNEY et SANDERS, 1959 [66], cas n° 1, J.A.R.

Femme blanche de quarante-trois ans. Hospitalisée le 4 avril 1948 pour des hémorragies digestives. Un syndrome douloureux épigastrique avait débuté vers avril 1947, quelques semaines après une hystérectomie totale et s'était déjà compliqué de saignement.

Les radios montrent un volumineux *ulcère duodénal* et la malade subit, le 24 avril 1948, une gastrectomie 2/3 type Polya. On trouve en fait deux ulcères du premier duodénum dont l'un, postérieur, est perforé-bouché dans le pancréas.

En février 1949, rechute douloureuse. Les radios sont négatives. Mais les troubles récidivent et, en février 1950, on trouve un ulcère peptique de l'anastomose à la radio, tandis que le suc gastrique a une concentration de 20 unités d'HCl libre. Le 23 février, on ne peut mener à bien une vagotomie sous-diaphragmatique en raison de l'inflammation péri-ulcéreuse qui fait craindre une sténose de l'anse efférente, ce qu'on essaye de pallier par une entéro-entérostomie. Le 24 avril, vagotomie transthoracique qui entraîne une amélioration très incomplète. Sur les clichés du 29 mai 1950, ulcère persistant de la stomie, qu'on traite médicalement. Mais le 20 septembre 1950, hémorragie massive mortelle.

A l'autopsie, ulcère peptique de 2 cm qui érode l'artère splénique ; ganglion coeliaque de 3 cm de diamètre ; pancréas tenu pour normal et non examiné.

A l'histologie, le ganglion s'avère envahi par une tumeur d'origine langerhansienne et, vu ce ganglion, on doit parler de *carcinome*. Il ne semble pas y avoir eu d'hyperinsulinisme clinique ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 24 — HENDRICK, DAVIS et SHAMBLIN, 1959 [109], cas n° 1, J.A.C.

Homme blanc de vingt-huit ans. En juillet 1954, début d'un syndrome ulcéreux. En octobre 1954, diagnostic d'ulcère duodénal.

Vu en janvier 1955 par les auteurs après hématémèse et reprise des douleurs. De nouvelles radios confirment l'*ulcère duodénal* et montrent un *ulcère gastrique*. Glycémie à jeun : 1,05 g %₀₀. Sécrétion gastrique nocturne de douze heures : 3.060 cm³ et 294 mEq d'HCl libre.

L'échec confirmé du traitement médical conduit en février 1955 à une gastrectomie des 2/3 ; les deux ulcères sont confirmés.

Dès août 1955, rechute douloureuse : diagnostic radiologique d'ulcère peptique. Sécrétion gastrique nocturne de douze heures : 1.850 cm³ et 313 mEq d'HCl libre. Echec du traitement médical. En juin 1955, vagotomie transthoracique. Accalmie de huit semaines, puis les douleurs reprennent avec une sécrétion gastrique nocturne de douze heures atteignant 2.800 cm³ et 204 mEq d'HCl libre. En décembre 1955, deux hémorragies gastriques en rapport avec deux ulcères peptiques radiologiques. Les auteurs ont alors connaissance du travail de Zollinger et Ellison et envisagent le diagnostic.

A l'intervention, ils trouvent un important ulcère peptique jéjunal et un nodule de la queue du pancréas sans adénopathies : *pancréatectomie distale* et recoupe de la gastrectomie qui est presque totale. Bon résultat maintenu trente mois après.

A l'histologie, tumeur encapsulée de 5/4/3 cm, siégeant à l'union corps-queue du pancréas et dont la structure plaide pour une origine langerhansienne ; les cellules ont un cytoplasme légèrement granuleux et amphophile ; deux coupes évoquent des métastases ganglionnaires et des embolies tumorales sont visibles dans les lymphatiques.

Adéno-carcinome langerhansien à cellules non B.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 25 — HENDRICK, DAVIS et SHAMBLIN, 1959 [109], cas n° 2, F.E.H.

Femme blanche de vingt-six ans. Syndrome douloureux épigastrique évoluant depuis mai 1956. En décembre 1956, diagnostic radiologique d'*ulcère duodéal*. Le traitement médical n'empêche pas les rechutes douloureuses. En mars 1958, devant la constitution d'une sténose, décision chirurgicale. Outre l'ulcère duodéal, on trouve une tumeur du pancréas à la jonction corps-queue et quatre à cinq ganglions dans le mésentère. Gastrectomie subtotale, *énucléation de la tumeur* et exérèse des ganglions. Suites simples. Pour la première fois depuis deux ans, la malade ne souffre plus. Bon état trois mois plus tard. À l'examen anatomo-pathologique, la tumeur pèse 14 g et mesure 3,5/2,5/2,5 cm. Il s'agit d'une tumeur insulaire à cellules petites dont le cytoplasme est granuleux et amphophiles. Le seul véritable argument pour le diagnostic d'*adénocarcinome* est l'envahissement ganglionnaire, mais il n'y a pas de compte rendu histologique concernant les ganglions excisés.

Il ne semble pas y avoir eu d'hyperinsulinisme clinique.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 26 — LEVENE, 1959 [115f]

Homme de soixante-huit ans. Diabète traité depuis vingt-deux ans par l'insuline. Le 21 juin 1953, péritonite par perforation d'un *ulcère duodéal*. Décès. À l'autopsie, dans le pancréas, l'*adénome* langerhansien à cellules non identifiées mais non B.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 27 — DESNEUX, MUSIN, GOFFIN, DELCOURT et GUÉRITTE, 1960 [43], cas D.R.

Femme de trente ans, sans antécédents pathologiques. En août 1957, début des troubles dyspeptiques non confirmés radiologiquement. Le 8 février 1958, hématomèse grave. À la radio, *ulcère duodéal*.

A l'intervention, vaste ulcère de la face postérieure du premier duodénum, térébrant dans le pancréas. Gastrectomie type Polya. Fin mars 1958, rechute douloureuse et hémorragique due à un ulcère peptique de l'anse efférente. Résection des lésions, recoupe gastrique et vagotomie bilatérale histologiquement confirmée.

Amélioration mais rechute en juillet 1958 : le syndrome de Zollinger-Ellison est évoqué.

A la radio, ulcère peptique. A la gastroscopie, jéjunite érosive, stomite et gastrite hypertrophique du moignon. Bilan électrolytique normal. Phosphorémie : 39 mg/l ; calcémie : 111 mg/l. Tubage gastrique post-histaminique montrant une acidité libre élevée.

En octobre 1958, laparotomie : pas de tumeur pancréatique décelée ; gros ulcère peptique ; recoupe duodénale, exérèse de la quasi-totalité du moignon et de l'anastomose avec l'ulcération.

En décembre 1958, les troubles persistent comme l'hypersécrétion acide du moignon. On intervient pour une nouvelle exploration pancréatique et une gastrectomie totale, mais on ne peut faire qu'une vagotomie transthoracique. Au cinquième jour, décès par perforation d'un ulcère peptique.

A l'autopsie, foie secondaire ; les coupes systématiques du pancréas décèlent une petite tumeur (noix) à l'union de la tête et du corps. L'histologie de la tumeur et des métastases est la même : il s'agit d'un *carcinome langerhansien* à cellules petites légèrement basophiles. Il n'y a pas d'hyperinsulinisme.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Enquête familiale négative.

• OBS. N° 28 — SCOTT, HERRINGTON, EDWARDS, SHULL, STEPHENSON, SAWYERS et CLASSEN, 1960 [207], cas n° 3

Homme de soixante-trois ans. Vagotomie, antrectomie et gastro-duodénostomie type Billroth I pour *ulcère duodéal* chronique.

Quatorze mois plus tard, rechute douloureuse. La sécrétion gastrique nocturne titre 80 mEq d'acidité libre. A la radio, gros ulcère de l'anastomose gastro-duodénale. Echec du traitement médical. Un mois et demi après la rechute, laparotomie : la tête du pancréas est augmentée de volume, ferme, nodulaire. L'histologie d'un nodule biopsié révèle une *tumeur maligne langerhansienne* « type Zollinger-Ellison ». Recoupe gastrique aboutissant à une gastrectomie subtotale avec anastomose type Billroth II.

Onze mois se sont écoulés : état satisfaisant.

Il ne semble pas y avoir eu d'hyperinsulinisme clinique.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 29 — WILKINSON, SIMMS II, FLOYD, BLANK, GRADY et Mc KNIGHT, 1960 [241]

Homme blanc de trente-six ans. Au printemps 1958, apparition d'un mélaena intermittent et négligé. Mais en novembre, hémorragie plus importante, ainsi qu'en décembre.

Le malade est hospitalisé le 6 décembre 1958 et bientôt opéré devant la reprise de l'hémorragie que ne contrôlent pas les transfusions.

A l'intervention, après examen de tout le tractus gastro-intestinal, on trouve deux ulcères hémorragiques, l'un au niveau du deuxième duodénum, l'autre au niveau du quatrième; il y a un autre ulcère sur la paroi postérieure du troisième duodénum, perforé dans le tissu pré-aortique. On évoque per-opératoirement un syndrome de Zollinger-Ellison, mais l'examen du pancréas ne montre rien d'anormal. Gastrectomie 2/3 type Polya. Le malade sort au quatorzième jour.

Mais le 13 janvier 1959, il doit être réhospitalisé pour mélœna et anémie. A la radio, il y a un ulcère de l'anastomose et de multiples ulcères jéjunaux. Une aspiration gastrique de douze heures ramène 2.200 cm³ de liquide contenant 154 mEq d'HCl libre. Malgré le traitement médical, l'état s'aggrave, le saignement persiste. Sa recrudescence impose, le 26 janvier 1959, une intervention d'urgence. Il y a une fistule gastro-jéjuno-colique de 2,5 cm, une fistule jéjuno-jéjunale (entre les anses afférente et efférente) et de multiples ulcérations du jéjunum initial. Splénectomie et pancréatectomie corporéo-caudale; gastrectomie totale avec résection de la fistule gastro-jéjuno-colique et du jéjunum malade: continuité rétablie par œsophago-jéjunostomie termino-terminale et par jéjuno-jéjunostomie termino-latérale; le côlon est extériorisé selon la méthode de Mikulicz.

Décès au douzième jour par péritonite et hémorragie intra-abdominale. A l'autopsie, glandes endocrines macroscopiquement normales. Il en va de même pour le pancréas. Ce n'est qu'après l'examen systématique de 100 coupes qu'on finit par trouver un adénome langerhansien microscopique de 8 mm qui, avec les colorations spéciales, paraît constitué de cellules A ou D, mais non B. Il n'y avait d'ailleurs pas d'hyperinsulinisme.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 30 — POTH, CLEVELAND et NASH, 1961 [184], cas n° 1, C.R.

Femme blanche de trente-quatre ans. Syndrome ulcéreux depuis janvier 1945. Entre juin 1945 et mars 1946, cinq hématémèses.

Le 11 avril 1946, gastrectomie partielle (1/3); une masse est palpée dans la tête du pancréas et interprétée comme liée à la perforation dans le pancréas d'un ulcère duodénal postérieur.

Le 25 juin 1946, nouvelle intervention (?) pour un ulcère perforé de l'anastomose gastro-jéjunale. Les suites sont difficiles et l'état s'aggrave progressivement. Décès le 10 septembre 1946.

A l'autopsie, un ulcère duodénal cicatrisé et des ulcérations superficielles du duodénum. Le pancréas est le siège d'un carcinome langerhansien avec métastases.

Pas d'hyperinsulinisme.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 31 — SHAY, 1961 [211]

Femme de quarante-trois ans. Hospitalisée pour ulcère hyperalgique. A la radio, volumineuse *niche post-bulbaire*.

En raison même des caractères de la douleur qui peuvent faire penser à une lésion pancréatique associée, on décide une exploration de la sécrétion, exocrine sous pancréozymine et sécrétine. Dans le premier temps de cette exploration, on a la surprise de trouver une sécrétion gastrique de base à 528 cm³/h contenant 66 mEq d'acidité totale et un pouvoir pepsique à 3.041 u. Mett. On pense alors à un syndrome de Zollinger-Ellison. De nouvelles explorations de la sécrétion gastrique sont faites qui montrent que cette sécrétion basale correspond à un fonctionnement maximum de la masse des cellules pariétales, puisque ni l'insuline, ni l'histamine ne l'augmentent. Mais il semble aussi y avoir une hyperactivité vagale car un anti-cholinergique puissant introduit dans le duodénum réduit considérablement tous ces chiffres de sécrétion.

A l'intervention, on recherche une tumeur pancréatique qu'on ne trouve pas. Mais on enlève du tissu graisseux péri-pancréatique au sein duquel on découvre un ganglion qui contient du tissu langerhansien, ce qui plaiderait pour un *carcinome*.

Il ne semble pas y avoir eu de manifestations d'hyperinsulinisme.

Pas d'enquête familiale signalée.

B) Observations avec maladie ulcéreuse et diarrhée :

17 cas

Les données recueillies indirectement [164, 254] au sujet des observations de THISTLETHWAITE et HORWITZ [227] sont fragmentaires. Aussi ne ferons-nous que citer ces 2 cas bien qu'ils répondent parfaitement à la définition du syndrome :

— Homme de cinquante-cinq ans chez lequel sont associés : diarrhée, diathèse ulcéreuse et carcinome langerhansien non hypoglycémiant.

— Homme de quarante-quatre ans chez lequel sont associés : diathèse ulcéreuse particulièrement sévère et rebelle, carcinome langerhansien non hypoglycémiant et probablement diarrhée (?).

Par contre, nous avons colligé les observations suivantes :

• OBS. N° 32 — FORTY et BARRETT, 1952 [75], cas E.D.

Femme de cinquante-cinq ans. Passé de *diarrhée* à propos de laquelle on trouve en 1946 une hyperchlorhydrie. En 1947, manifestations douloureuses de type ulcéreux, mais sans confirmation radiologique. À noter qu'en 1948 la glycémie à jeun est inférieure à 0,50 g %, mais ce résultat n'est pas contrôlé et il n'y a pas

d'hyperinsulinisme clinique. Vue par les auteurs en août 1949 pour des douleurs persistantes avec vomissements. Il y a eu plusieurs épisodes de mélœna. A la radio, sténose du troisième duodénum avec dilatation duodénale d'amont. Une aspiration gastrique nocturne ramène 900 cm³ avec une acidité libre de 86 unités/l.

Le 15 septembre 1949, laparotomie : masse inflammatoire de D3 en rapport avec un *ulcère*. Duodénectomie enlevant un peu du pancréas céphalique dans lequel on trouve un petit adéno-carcinome (?).

Décès au vingt-septième jour par péritonite.

A l'autopsie : deux ulcères jéjunaux en regard de l'anastomose gastro-jéjunale, l'un est perforé. Deux *adénomes* langerhansiens microscopiques.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 33 — ZOLLINGER et ELLISON, 1955 [250], cas n° 1, C.P.

Femme blanche de trente-six ans. Vue par les auteurs le 22 juillet 1952 pour un syndrome douloureux abdominal apparu en 1949, compliqué d'hémorragies digestives en 1950, mais resté sans explication radiologique. Auparavant, la symptomatologie était dominée par une *diarrhée* apparue en 1944 (trois à dix selles par jour).

Malade amaigrie (45 kg pour 1,71 m). Glycémie : 1,25 g% avec courbe d'hyperglycémie provoquée de type para-diabétique. La sécrétion gastrique nocturne de douze heures atteint 2.000 cm³ avec 164 mEq d'HCl libre. A la radio, gros plis gastro-duodénaux, accélération du transit du grêle avec fragmentation de la baryte. On discute un ulcère bulbaire et un syndrome spruique, mais on passe à côté de l'image hydro-aérique d'un volumineux *ulcère jéjun*al. Le 6 août 1952, laparotomie : dilatation gastro-duodéno-jéjunale en amont d'un ulcère sténosant du jéjunum, à 18 cm du Treitz. Résection du segment jéjunal ulcéreux.

Mais rechute douloureuse et diarrhéique le 3 septembre 1952. La sécrétion gastrique de douze heures est de 3.170 cm³ avec 272 mEq d'HCl libre et sous atropine de 2.240 cm³ avec 145,6 mEq. A la radio, nouvel ulcère jéjunal. Laparotomie : résection du jéjunum ulcéreux (qui en fait comporte plusieurs ulcérations), vagotomie sous-diaphragmatique et gastro-jéjunostomie.

Récidive douloureuse quasi immédiate et, dès le 8 octobre 1952, réintervention pour un volumineux ulcère peptique de l'anastomose gastro-jéjunale : gastrectomie subtotale (70 %) et reprise de la vagotomie.

Malade soulagée pendant plusieurs mois ; reprise pondérale. En octobre 1952, puis en janvier 1953, l'aspiration gastrique de douze heures ramène successivement 800 cm³ avec 28 mEq d'HCl libre et 1.000 cm³ avec 29 mEq d'HCl libre.

Mais en juillet 1953, rechute douloureuse (800 cm³ et 26,4 mEq d'HCl libre). En octobre 1953, nouvel ulcère peptique. Aussi en novembre, vagotomie thoracique et, en décembre, exérèse de l'ulcère, recoupe gastrique et anastomose gastro-duodénale. Suites difficiles et, en janvier 1954, fistule gastro-duodéno-cutanée. La malade ne pèse plus que 32 kg. Laparotomie : l'anastomose gastro-duodénale n'est plus qu'un volumineux ulcère. Drainage de la sécrétion gastrique par une sonde de Pezzer en amont de l'ulcère ; cathéter duodénal en aval de

l'ulcère pour assurer l'apport nutritionnel. En douze heures, la sécrétion moyenne du moignon est de 1.900 cm³ avec 106 mEq d'HCl libre.

Deux hémorragies massives imposent en avril 1954 une gastrectomie totale avec œso-duodénostomie. En mai, s'extériorise une fistule œsophagienne et la malade meurt le 7 juin 1954.

A l'autopsie, plusieurs noyaux de la queue du pancréas dont un de 1 cm de diamètre. Il s'agit d'*adénomes langerhansiens* à cellules de type indéterminé mais non B.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Enquête familiale positive : père décédé d'ulcère ; mère atteinte d'ulcère ; une sœur avec hyperinsulinisme probable.

• OBS. N° 34 — ELLISON, 1956 [60], cas n° 2, L.P.

Homme blanc de soixante-seize ans. Hospitalisé pour un syndrome perforatif datant de quarante-huit heures. Trois mois plus tôt, *syndrome dysentériiforme*. Pas d'hyperinsulinisme clinique. Glycémie : 0,87 g %. Décès.

A l'autopsie, *ulcère bulbaire*, perforé ; tumeur de la queue du pancréas et métastases hépatiques. Il s'agit d'un *carcinome* langerhansien. Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 35 — BERES, WENGER, KIRSNER, 1957 [15], cas G.H. (KIRSNER, 1958 [124])

Homme de soixante-quatorze ans. *Stéatorrhée* sévère associée à une hyper-sécrétion gastrique acide (le débit d'HCl en une heure est supérieur à la sécrétion acide des vingt-quatre heures de nombreux malades atteints d'ulcère bulbaire). Tests glucidiques et exploration de la sécrétion pancréatique externe normaux. Pas de trouble net de l'absorption de la trioléine marquée. Echec des traitements médicaux.

Environ un an après ces constatations, *ulcère jéjunal*. Ce n'est qu'à une seconde laparotomie, alors que le pancréas avait paru strictement normal, qu'on trouve dans la paroi du deuxième duodénum une *tumeur langerhansienne* ectopique dont un extrait se révèle dépourvu d'activité hypoglycémiante.

A noter que l'exérèse de cette tumeur n'a en rien modifié la diarrhée ni l'hyper-sécrétion gastrique.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 36 — Mc KENZIE, NORVELL, MATHEWS et SHNITKA, 1958 [148], cas n° 1

Homme de vingt-neuf ans. *Diarrhée* importante apparue avant le début des accidents ulcéreux. Tests glucidiques normaux. Succession pendant quatorze mois d'*ulcères récidivants* nécessitant plusieurs interventions. Malgré l'exérèse de deux

adéno-carcinomes langerhansiens à cellules non B et les résections gastriques successives, l'évolutivité de la maladie ulcéreuse persiste. Le malade meurt d'une complication ulcéreuse aiguë.

À l'autopsie, le pancréas paraît normal, mais il n'y a pas eu d'examen approfondi qui permette d'éliminer une tumeur résiduelle à même d'expliquer la persistance de l'évolutivité ulcéreuse. Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 37 — MAYNARD et POINT, 1958 [156], cas M.C. (WADDELL, LEONSINS et ZUIDEMA, 1959 [234], cas n° 1)

Homme de cinquante-trois ans. En 1938, appendicectomie pour appendicite aiguë, suivie de douleurs de l'hypocondre droit qui font découvrir une lithiasé vésiculaire et pratiquer, en 1940, une cholécystectomie. À deux reprises, on constate à cette époque une achlorhydrie (?).

Après douze ans de bonne santé, en 1952, apparition d'une *diarrhée* à selles abondantes, accompagnée de douleurs abdominales atypiques, de vomissements acides et d'amaigrissement. L'aspect radiologique du grêle va dans le sens d'un diagnostic de sprue non tropicale. En 1954, à l'occasion d'une cure de hernie inguinale bilatérale, on fait une biopsie du grêle qui est interprétée comme normale. L'aggravation des symptômes avec chute pondérale de près de 40 kg entraîne l'hospitalisation en juillet 1955.

Les auteurs trouvent une stéatorrhée, un équilibre électrolytique normal ; il n'y a pas de syndrome biologique d'hyperparathyroïdisme ni d'hypoglycémie, mais plutôt une tendance para-diabétique. L'aspiration gastrique ramène un liquide contenant, sans histamine, 93 unités cliniques d'acidité libre par litre. Le pH duodénal est à 4,5 et le taux des enzymes pancréatiques abaissé. Les tests d'absorption intestinale sont perturbés. À la radio, il y a de gros plis gastro-duodéno-jéjunaux, une hypersécrétion gastrique, un transit ralenti avec un grêle hypotonique. On pense que le diagnostic de sprue non tropicale est le plus vraisemblable. Un premier traitement à base de prednisone est un échec. C'est l'échec ensuite du régime sans gluten et des extraits pancréatiques. En janvier 1956, le malade se met à vomir le matin 300 cm³ de liquide d'hypersécrétion et a des œdèmes sans hypoprotidémie. Le pepsinogène plasmatique atteint le taux élevé de 1.500 unités, mais il n'y a pas de syndrome ulcéreux et les constatations radiologiques restent superposables. L'état continuant à s'aggraver et les douleurs abdominales devenant plus vives, nouvelle hospitalisation le 16 janvier 1957. La gastroscopie montre une gastrite hypertrophique et, à la biopsie, il y a un très grand nombre de cellules pariétales. Devant l'incertitude diagnostique et l'échec thérapeutique, décision de laparotomie exploratrice. Le 28 janvier 1957, on trouve une tumeur du corps du pancréas avec une métastase hépatique, mais l'aspect macroscopique du tractus gastro-intestinal est normal. La biopsie de la tumeur montre un *carcinome* langerhansien ; les biopsies gastrique et jéjunale sont tenues pour normales.

Dès lors, dans les suites opératoires, on vérifie l'existence d'une hypersécrétion gastrique. La sécrétion spontanée pendant une heure est de 467 cm³, contenant 49,2 mEq d'HCl libre. Après histamine, on aspire en une heure 665 cm³, contenant

74,8 mEq d'HCl libre. Mais la concentration en HCl libre reste sensiblement la même qu'il y ait ou non stimulation : 106 mEq/l spontanément, 112 mEq/l après bouillon de peptone, 113 mEq/l après histamine, 113 mEq/l après insuline. Les examens complémentaires à la recherche de possibles adénomes de l'hypophyse et des parathyroïdes sont négatifs, de même l'enquête visant à identifier une sécrétion tumorale (électrophorèse du sérum et des urines, chromatographie du plasma et des urines).

Dans l'intention de tenter une exérèse, nouvelle laparotomie le 8 mars 1957, mars l'extension néoplasique est telle qu'elle ne permet pas de geste chirurgical utile et le malade meurt le 19 mai 1957.

A l'autopsie, pratiquement tout le pancréas est tumoral. Il y a quelques petites *ulcérations jéjunales* dont l'une est perforée. Sur le plan endocrine, la lésion du pancréas langerhansien est isolée.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 38 — FREIDELL, DICKSON et RYDELL, 1959 [81]

Homme blanc de trente-quatre ans. Depuis 1940, longue histoire de *diarrhée* (deux à quatre selles par vingt-quatre heures) et amaigrissement de 9 kg. En février 1954, douleur épigastrique aiguë et brève. En juillet 1954, même épisode douloureux entraînant une laparotomie exploratrice : adhérences entre le jéjunum et le transverse. En octobre 1954, gros plis du corps de l'estomac à la gastroscopie.

Vu par les auteurs le 4 novembre 1954 pour des douleurs épigastriques et vomissements. Retenir du bilan : un chimisme gastrique donnant 7° d'HCl libre et après histamine 106°, une glycorégulation normale. A la radio : gastrite à gros plis et remaniement des plis jéjunaux où l'on méconnaît un *ulcère*. Les traitements mis en œuvre ne viennent pas à bout de la diarrhée et, en février 1955, nouveau bilan. Glycémie et électrolytes normaux. A jeun, le suc gastrique titre 11° d'HCl libre. Il y a de nombreux cristaux d'acides gras dans les selles. On entreprend alors un traitement par l'A.C.T.H. puis les corticoïdes avec un résultat remarquable sur la diarrhée, tandis que les aspects radiologiques du grêle s'améliorent.

En janvier 1956, syndrome occlusif : gastro-jéjunostomie pour obstruction jéjunale par adhérences ; il y a des ganglions.

Reprise des douleurs en février 1956 avec syndrome perforatif le 28 février. La péritonite est confirmée par l'aspiration de liquide péritonéal titrant 8.000 U.S. d'amylase. Surviennent hématomatose et méloëna. Décès le 1^{er} mars 1956.

A l'autopsie, ulcère jéjunal perforé de l'anse efférente. Cinq autres ulcères jéjunaux de 12 à 32 mm de diamètre entre elle et l'angle de Treitz. Gastrite hypertrophique. Pancréas normal ; des sections transversales de la glande, tous les 3 mm, ne décèlent aucune tumeur. Plusieurs ganglions régionaux. L'un est envahi par un tissu tumoral dont la nature langerhansienne est confirmée par Gomori, mais sans qu'on puisse identifier un type cellulaire, car il n'y a pas de granules colorables par les colorations spécifiques (P.A.S., trichrome de Gomori, coloration de Gomori modifiée par Nerenberg). Donc, *carcinome* langerhansien à cellules non B dont le point de départ pancréatique est passé inaperçu.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 39 — PENDER, 1959 [176, 115e]

Homme de trente-neuf ans. En mai 1951, gastrectomie partielle type Polya pour hématomérose sévère. En avril 1952, excision d'un *ulcère* du moignon, perforé-bouché dans le diaphragme et vagotomie abdominale. En avril 1953, nouvelles manifestations d'ulcère peptique : résection du 1/3 du moignon gastrique. Rechute douloureuse en 1956 en cours d'hospitalisation pour névrose d'angoisse. Reprise des douleurs en janvier 1958 avec vomissements et *diarrhée*.

Vu, par l'auteur le 4 avril 1958. Méléna occulte. A la radio, ulcère du moignon. Après repas d'épreuve, hypersécrétion gastrique acide. Le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison est envisagé. Le 10 juin 1958 : gastrectomie totale pour ulcère de la paroi antérieure du moignon, perforé-bouché dans le diaphragme et l'ulcère jéjunale en regard de l'anastomose. *Résection d'une tumeur* pancréatique de 1 cm de diamètre à la jonction corps-queue. Bon résultat. Noter la découverte, dans les mois suivants, d'une calcémie à 110 mg/l et une phosphorémie à 26 mg/l.

A l'histologie, il s'agit d'un *adénome langerhansien* bénin. Les colorations spéciales montrent des granules B dans les cellules des îlots normaux, mais non dans les cellules tumorales.

Enquête familiale positive : chez la fille du malade, âgée de douze ans, accidents d'hyperinsulinisme en 1953 conduisant à l'exérèse d'un adénome bénin langerhansien à cellules B. Guérison.

• OBS. N° 40 — SUMMERSKILL, 1959 [224]

Homme de trente-cinq ans. Depuis 1954, syndrome ulcéreux typique auquel s'associe, dès 1956, de la *diarrhée* (plusieurs selles liquides quotidiennes).

En 1955, 1957 et 1958 : méléna. Le dernier conduit à une laparotomie en mars 1958 : résection de la première anse jéjunale sur 17 cm (*trois ulcères chroniques*). Cette intervention n'arrête pas l'aggravation des symptômes qui s'était manifestée à partir de janvier 1958. En juin 1958, l'amaigrissement atteint 10 kg et on trouve un nouvel ulcère jéjunale sur les radios.

Vu alors par l'auteur. Les investigations complémentaires conduisent au diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison.

A l'intervention, ni tumeur pancréatique ni pancréas ectopique décelables. Mais gros ulcère de l'angle de Treitz, cinq petits ulcères jéjunaux adjacents, nombreuses érosions hémorragiques du duodénum. Gastrectomie totale, résection du duodénum distal et de 35 cm du jéjunum initial. *Résection de la queue du pancréas*.

A l'histologie, les glandes gastriques sont profondes avec augmentation des cellules pariétales. La muqueuse jéjunale est hyperplasique et inflammatoire. Dans la queue du pancréas, les îlots sont plus gros et plus nombreux avec des cellules B normales, mais une hyperactivité probable des cellules A basée sur la détection du tryptophane. Donc, *hyperplasie langerhansienne à cellules A*.

— Principales investigations complémentaires :

Avant l'intervention :

Bilan électrolytique, courbe d'hyperglycémie, excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique sensiblement normaux. Hypersécrétion gastrique acide et

peptique basale (en une heure, 512 cm³, 36 mEq d'HCl libre, 3.789 unités) d'ailleurs modérément accrue après histamine (en une heure, 625 cm³, 55 mEq d'HCl libre, 5.433 unités).

Surtout hyperacidité duodénale (pH 1,3) et jéjunale (pH 1,4).

Absence d'activité tryptique même après injection de pancréozymine.

Stéatorrhée. Transit accéléré avec aspect radiologique spruiforme du grêle.

Après l'intervention :

Courbe d'hyperglycémie para-diabétique.

Sécrétion acide peptique abolie même après histamine.

Anachlorhydrie au-dessous de l'anastomose (pH 7,3).

Réapparition de l'activité trypsique avec ou sans stimulation du pancréas.

Diminution de la stéatorrhée. Transit et morphologie du grêle sensiblement normaux.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 41 — WEBER, LEWIS et HEASLEY, 1959 [235], cas n° 3, D.H.

Femme noire de trente et un ans. Vue pour la première fois fin 1955. Sept ans auparavant, elle est traitée pour un *ulcère duodéal* dont l'extériorisation a été précédée pendant plusieurs mois par une *diarrhée*. L'échec du traitement médical et la survenue d'un épisode douloureux particulièrement intense avec *mélœna* conduit en 1953 à la gastrectomie subtotale.

Mais la maladie ulcéreuse reprend son cours, et comme trois interventions successives dont une vagotomie ne peuvent venir à bout des symptômes, en 1955, à l'instigation du Docteur HARBISON, on fait une *résection du corps et de la queue du pancréas*. Il y a de *multiples adénomes langerhansiens à cellules A*.

Une récurrence hémorragique va pourtant imposer une gastrectomie totale en 1956.

Depuis cette intervention, le malade va bien.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 42 — GONDARD et CARABALONA, 1960 [94]

Homme de vingt-cinq ans. *Diarrhée* depuis janvier 1955, d'abord intermittente, puis quotidienne avec sept à huit selles par jour et douleurs abdominales diffuses, vomissements, gros amaigrissement. Laparotomie négative en juin 1957. En février 1958, constatation d'une importante hypersécrétion hyperacide. *Mélœna* et gastro-entérostomie consécutive avec vagotomie sous-diaphragmatique pour un *ulcère du deuxième duodénum*. Bien pendant neuf mois avec selles molles intermittentes. Réapparition en novembre 1958 de diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, puis hématoméso et *mélœna*. Dé gastro-gastrectomie fin novembre 1958 pour ulcus peptique sur l'anse efférente. Pancréas macroscopiquement normal. Après nouveau *mélœna*, perforation au vingt-cinquième jour d'un ulcère peptique de l'anse efférente que l'on ne peut suturer. Exitus par péritonite.

A l'autopsie, premier ulcère du deuxième duodénum cicatrisé. Désunion de l'ulcère jéjunale suturé. Deux ulcères de la bouche anastomotique. Pancréas macroscopiquement normal. *Hyperplasie adénomateuse* diffuse du pancréas à cellules non B.

Il ne semble pas y avoir eu d'hyperinsulinisme clinique ni d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 43 — MARNER, MATHIESEN et TOBIASSEN, 1960 [150]

Homme de trente-deux ans. A trente et un ans, début d'épisodes *diarrhéiques* (stéatorrhée) associés à des douleurs épigastriques et un amaigrissement.

Dans les dix-huit mois suivants, trois hospitalisations à quelques mois d'intervalle, chaque fois pour une *perforation jéjunale*. Les tests glucidiques sont normaux.

A la première laparotomie, suture d'une perforation. Foie cirrhotique. Plusieurs éléments nodulaires dont un adhère au duodénum qui est biopsié. Rétrospectivement, la première interprétation histologique sera révisée en faveur d'un adénome langerhansien ectopique à cellules non B.

A la deuxième laparotomie, suture d'une autre perforation. Par une technique personnelle, les auteurs décèlent une hyperacidité permanente non seulement de l'estomac, mais du duodénum où le pH reste en dessous de 2 et du jéjunum où le pH reste en dessous de 4, ceci même en phase digestive.

A la troisième laparotomie, une troisième perforation jéjunale est suturée. Il y a un ulcère calleux du jéjunum.

Dans les suites, décès.

A l'autopsie. Le pancréas est normal, mais y a dans le foie une tumeur langerhansienne dont les auteurs font une ectopie, mais qui, à nos yeux, est plus vraisemblablement une métastase de la tumeur primitivement enlevée et qui de ce fait doit être considérée comme un *carcinome*. Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 44 — RAWSON, ENGLAND, GILLAM, FRENCH et STAMMERS. 1960 [189] (GREGORY, TRACY, FRENCH et SIRCUS, 1960 [104])

Homme de cinquante-cinq ans. Depuis 1951, *diarrhée* de sévérité croissante malgré les traitements symptomatiques. En outre, depuis 1957, crises douloureuses rétro-sternales calmées par les alcalins et doublées six mois plus tard par un syndrome dyspeptique avec vomissements. A la radio, *ulcère bulbaire*. La diarrhée reste toutefois l'élément le plus gênant avec incontinence nocturne des matières. Pas d'anorexie, mais amaigrissement important. Aucune manifestation évocatrice d'hyperinsulinisme.

Hospitalisation. Examen somatique négatif. Acidité gastrique élevée. Stéatorrhée (15 g de graisses par vingt-quatre heures). Diagnostic de stéatorrhée idiopathique. Pendant plusieurs mois, essai de traitement par le régime sans gluten et les

extraits pancréatiques. Devant l'échec, transfert du malade dans le service des auteurs en mai 1959 pour investigations complémentaires.

Tests glycémiques normaux. Equilibre électrolytique normal. Calcémie : 98 mg/l. Phosphorémie : 17 mg/l. Phosphatase alcaline : 3,4 unités Bodansky. Présence de graisses dans les selles : 15 à 20 g par vingt-quatre heures pour une ingestion de 70 g. Coprocultures négatives. Méloëna microscopique. Fonctions exocrines pancréatiques normales. Mais au cours du tubage duodénal, à plusieurs reprises, aspiration de 5 à 10 cm³ de liquide acide (pH 1-1,5). Après vérification de la bonne position de la sonde, les auteurs pensent à une sécrétion acide excessive de l'estomac et la vérifient :

- sécrétion gastrique nocturne de douze heures : 2.400 cm³, 242 mEq d'HCl libre, pH 1 ;
- sécrétion gastrique basale pendant une heure : 150 cm³, 14,7 mEq d'HCl libre, pH 0,9 ;
- sécrétion gastrique après excitation histaminique maximale, pendant une heure : 350 cm³, 37 mEq d'HCl libre, pH 0,8.

L'œsophagoscopie montre une œsophagite. A la radio, déformation ulcéreuse du bulbe. Lavement baryté normal. L'aspect radiologique du grêle (floculation de la baryte, images d'atonie, plis épaissis, disparition des arborisations secondaires) est tout à fait évocateur d'une stéatorrhée idiopathique.

Le volume des selles est toujours supérieur à 250 cm³ et le plus souvent à 500 cm³ par vingt-quatre heures. Le poids des graisses dépasse toujours 8 g et le plus souvent 20 g par vingt-quatre heures.

L'ensemble des signes évoque le syndrome de Zollinger-Ellison. Décision opératoire. On trouve deux ulcères duodénaux ; deux petits nodules sur le foie dont l'un est biopsié (malformation des canaux biliaires) ; un petit nodule de la taille d'une cerise de la tête du pancréas. Devant l'absence de métastases et d'autres lésions, on se contente de son exérèse. *Aucune action directe sur les ulcères.*

Sédation immédiate de toutes les manifestations douloureuses et diarrhéiques avec reprise pondérale. Résultat qui se maintient six mois plus tard.

Le volume des selles est inférieur à 250 cm³ et le poids des graisses à 8 g.

Etude de la sécrétion gastrique au seizième jour post-opératoire :

- sécrétion nocturne de douze heures : 1.000 cm³, 61 mEq d'HCl libre, pH 1,4 ;
- sécrétion basale d'une heure : 220 cm³, 12,3 mEq d'HCl libre, pH 1,4 ;
- sécrétion post-histaminique d'une heure : 600 cm³, 60 mEq d'HCl libre, pH 1,2.

Etude de la sécrétion gastrique au quatre-vingt-dix-septième jour post-opératoire :

- sécrétion nocturne de douze heures : 900 cm³, 67 mEq d'HCl libre, pH 1,4 ;
- sécrétion basale d'une heure : 120 cm³, 10,7 mEq d'HCl libre, pH 1,4 ;
- sécrétion post-histaminique d'une heure : 400 cm³, 53 mEq d'HCl libre, pH 1,3.

L'histologie de la tumeur réséquée montre sa nature langerhansienne. Il s'agit d'un *adénome à malignité douteuse* contenant quelques cellules B. Mais la plupart sont non B.

Pas d'enquête familiale signalée.

A noter l'étude expérimentale d'un extrait tumoral [104].

- OBS. N° 45 — SCHINDLER et DE OLIVEIRA, 1960 [204], cas J.C.K.

Homme de trente-sept ans. En 1950, apparition d'une *diarrhée* (trois selles liquides quotidiennes). En février 1954, première crise douloureuse abdominale avec vomissements dont la récurrence fait porter un diagnostic d'obstruction intestinale et opérer. Il y a une hernie interne : résection jéjunale. A l'histologie, entérite non spécifique.

De février à septembre 1954, le malade maigrit. En novembre 1954, les douleurs abdominales augmentent d'intensité, il est hospitalisé. Il y a une stéatorrhée. La radio conclut à une gastrite confirmée en gastroscopie (gastrite hypertrophique avec œdème), mais la biopsie montre des glandes gastriques normales. En outre, les plis duodéno-jéjunaux sont épaissis et on méconnaît *deux ulcères du quatrième duodénum*. On porte un diagnostic de sprue non tropicale et, en février 1955, un traitement par les corticoïdes améliore la diarrhée.

L'acidité gastrique post-histaminique atteint une concentration de 106 mEq/l d'HCl libre. La glycémie est à 0,88 g/100. Il n'y a pas d'hyperinsulinisme.

Mais le 26 janvier 1956, devant la réapparition des douleurs, intervention qui ne montre qu'un jéjunum œdémateux dilaté sans obstacle chirurgical.

Mais le 16 février 1956, syndrome perforatif et décès.

A l'autopsie : nombreux ulcères chroniques du jéjunum. Hypertrophie gigantesque des plis gastriques. Il n'y a pas de tumeur pancréatique et l'histologie langerhansienne est normale. Mais un ganglion adjacent est envahi par un *carcinome langerhansien* à cellules ni A ni B.

Il ne semble pas y avoir eu d'étude des autres endocrines.

Enquête familiale négative.

- OBS. N° 46 — SCHLAEGER, LE MAY et WERMER, 1960 [205], cas n° 7, M.K. (paraît être le cas de H. KESTEN, cité par FRANTZ [80])

Femme de quarante et un ans. Hospitalisée pour vomissements et crampes abdominales avec amaigrissement, le tout durant depuis quatre mois. Les premières explorations radiologiques du tractus digestif supérieur, y compris le grêle, sont considérées comme normales. Mais bientôt les radios font craindre une sténose incomplète au niveau de l'angle duodéno-jéjunale et une aspiration gastrique est mise en œuvre. Il y a une hypersécrétion marquée avec acidité libre élevée. Cette aspiration ramène aussi du sang. Il y a un méléna. La suspicion d'une entérite régionale fait entreprendre un traitement par les corticoïdes qui précède de quinze jours la perforation d'un *ulcère jéjunale*. Résection du jéjunum ulcéré et abcédé + gastro-entérostomie. Apparition d'une *diarrhée* et, deux semaines après la première intervention, laparotomie pour vomissements persistants, malgré l'aspiration gastrique.

Sténose inflammatoire du grêle en aval de l'anse efférente. Décès au huitième jour post-opératoire par complication thoracique.

A l'autopsie : ulcères multiples de l'œsophage (un perforé dans la plèvre), de l'estomac (un perforé-bouché dans le foie), du duodénum et du jéjunum initial. Un volumineux ulcère duodénal et plusieurs du jéjunum sont indurés, perforés-bouchés dans le pancréas ; ils paraissent plus anciens. Le pancréas ne montre pas de tumeur, mais il y a une *tumeur langerhansienne* non sécrétrice d'insuline dans la paroi duodénale à 1 cm du pylore. Pas d'étude de l'hypophyse ni des parathyroïdes.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 47 — ARON, LÉGER et FEKETE, 1961 [3], cas Rou. (LÉGER, PRÉMONT, GUYET-ROUSSET, 1960 [139])

Femme de cinquante-neuf ans. Depuis l'âge de vingt ans, manifestations dyspeptiques périodiques avec brûlures. En 1945, un examen radiologique aurait montré un *ulcère duodénal*. Plusieurs poussées ultérieures enrayées par le traitement médical sans qu'on retrouve d'image de niche, mais seulement une gastro-duodénite. En juin 1958, *diarrhée* mousseuse avec trois à quatre selles quotidiennes et surtout amaigrissement de 25 kg. On trouve un fibro-myome utérin. En mai 1959, au cours de l'hystérectomie avec ablation des annexes, on a l'impression palpatoire d'un pancréas anormal. Quinze jours plus tard, réintervention : on conclut à une pancréatite chronique et on fait une gastro-entérostomie. Mais la diarrhée persiste et, trois mois plus tard, syndrome ulcéreux typique. En mars 1960 : glycémie 1 g % et, à l'analyse des selles, insuffisance de digestion des graisses.

Vu par les auteurs en mai 1960 : persistance de violentes douleurs et tuméfaction para-ombilicale gauche. Electrolytes normaux, régulation glycémique normale. Splénoportographie normale. Laparotomie : bloc inflammatoire répondant à un ulcère peptique gastro-jéjunal développé au niveau de la bouche d'anastomose et en imminence de perforation. Après résection jéjunale et anastomose terminoterminal, on fait une gastrectomie type Polya. *Excision de deux nodules du pancréas*. L'un d'eux a une structure tumorale de *nature langerhansienne* dont les auteurs affirment la *malignité* sur des éléments purement locaux. Pas de type cellulaire différencié identifiable (ni A ni B). Pas d'anomalies endocrines associées décelables.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 48 — POTH, CLEVELAND et NASH, 1961 [184], cas n° 3, P.W.

Femme noire de trente ans. Depuis un an, *diarrhée*, nausées, vomissements.

Le 9 juin 1959, à la radio, *ulcère du bulbe*. Le 16 juin 1959, le liquide d'aspiration gastrique titre 42 unités cliniques d'HCl libre. Il y a un méloena occulte.

Le 10 juillet 1959, péritonite par perforation. Suture d'un ulcère duodénal antérieure perforé. Grêle d'aspect normal. L'aspiration post-opératoire ramène de 1.500 à 2.000 cm³ par vingt-quatre heures. Brusquement, le 20 juillet 1959, décès.

A l'autopsie, pas d'explication patente de la mort. L'hypophyse, les parathyroïdes, les surrénales sont normales. Le pancréas est macroscopiquement normal, mais les coupes en série décèlent une petite tumeur de 0,5 cm interprétée comme un *carcinome* langerhansien. Il n'y a pas de métastases.

Pas d'hyperinsulinisme.

Pas d'enquête familiale signalée.

C) Observations avec diarrhée sans maladie ulcéreuse :

9 cas

En 1957, DONALDSON, Vom EIGEN et DWIGHT [45] remarquent, les premiers, la présence de diarrhée dans quelques-unes des observations retenues par ELLISON [60].

Mais ce sont MAYNARD et POINT [156], et surtout VERNER et MORRISON [232] qui, en 1958, attirent l'attention sur cette manifestation et individualisent un nouvel aspect clinique, purement diarrhéique, des tumeurs insulaires non sécrétrices d'insuline.

La tendance, entérinée par ZOLLINGER et CRAIG [257], est de l'intégrer dans le cadre même du syndrome de Zollinger-Ellison dont la définition clinique s'élargit, le trait d'union avec la forme ulcéreuse pure étant justement représenté par les formes mixtes que nous venons de rapporter.

Si nous rangeons parmi les cas « sans ulcère » l'observation de PRIEST et ALEXANDER [185], c'est que l'ulcère gastrique y apparaît comme un phénomène intercurrent et récessif, lié directement au traitement cortisonique et non à la lésion pancréatique insulaire.

Par contre, la relation cortisone-ulcère nous a paru beaucoup moins convaincante dans le cas M.C. de MAYNARD et POINT [156] et dans le cas n° 7 de SCHLAEGER, LE MAY et WERMER [205]; aussi les avons-nous situés dans le précédent chapitre, respectivement sous les n°s 37 et 46.

Enfin, il nous paraît discutable d'accepter le cas *Cir...* rapporté par LÉGER, PRÉMONT et GUYET-ROUSSET [139], car la part de responsabilité de la tumeur langerhansienne dans la stéatorrhée est difficile à apprécier.

Il s'agit d'un malade de cinquante-six ans qui, depuis 1954, se plaint de douleurs abdominales, de stéatorrhée (quatre selles quotidiennes), d'amaigrissement et de polyphagie. Diagnostic de pancréatite chronique et, en mai 1957, intervention : le pancréas paraît infiltré avec dilatation des voies biliaires et du Wirsung ; cholécystostomie et pancréatectomie gauche. Décès dans les suites opératoires par

hémorragie digestive. A l'autopsie, à côté de la pancréatite, carcinome langerhansien de la tête du pancréas avec métastases dans le foie et les surrénales. Il n'y avait pas d'hyperinsulinisme clinique.

Par contre, l'observation de BROWN, NEVILLE et HAZARD [22], analysée par ZOLLINGER et ELLISON [250], et qui n'était plus retenue par ELLISON [60] l'année suivante (sans doute après correction de l'erreur qui avait fait mentionner un ulcère, non décrit dans le texte d'origine), nous semble devoir être conservée puisqu'elle associe diarrhée et tumeur.

Nous avons donc retenu les observations suivantes :

• OBS. N° 49 — BROWN, NEVILLE et HAZARD, 1950 [22]

Femme de soixante-quatorze ans. Depuis quatre mois, *diarrhée* (cinq à six selles liquides par jour) avec syndrome ulcéreux et amaigrissement de 9 kg. Pas de manifestations d'hypoglycémie (glycémie : 1,07 g%). Le repas d'Ewald donne 94 unités d'acidité libre. A la radio, sténose post-bulbaire incomplète, mais pas d'image d'ulcus ou de lésion intrinsèque. On pense à une compression extrinsèque.

A l'intervention, exérèse d'une tumeur encapsulée de la tête du pancréas, comprimant D2. Aucun ulcère digestif.

A l'histologie, *adénome langerhansien* de 7/5,5/5 cm, pesant 78 g, dont certaines cellules ont les caractères tinctoriaux des cellules A.

Disparition complète de la diarrhée et des douleurs ; un an plus tard, la malade a repris 14 kg.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 50 — PRIEST et ALEXANDER, 1957 [185]

Femme de cinquante-six ans. En 1949, résection d'une tumeur et de la queue du pancréas pour des douleurs abdominales gauches. Il s'agissait d'une *tumeur langerhansienne* qui ne s'accompagnait pas de manifestations d'hyperinsulinisme.

En 1954, cholécystectomie pour cholécystite lithiasique dont les manifestations douloureuses remontaient à un an. Le pancréas restant paraît normal.

En 1955, apparition d'une *diarrhée* intermittente avec douleurs abdominales et vomissements, rebelle à la thérapeutique. Aggravation rapide et hospitalisation en juin 1955.

Malade amaigrie, déshydratée, subfébrile, ayant quatre à six selles liquides abondantes par jour. Il y a une hyponatrémie et surtout une hypokaliémie (1,3 mEq/l) avec signes électrocardiographiques.

Tous les efforts thérapeutiques paraissent voués à l'échec : l'élimination fécale de Na atteint 73 mEq/l et celle du K 74 mEq/l ; en vingt-quatre heures, la fuite potassique a pu se chiffrer à 150 mEq.

Aussi le 29 juillet 1955, tentative de traitement par la cortisone qui est d'abord spectaculaire. Mais le 3 août 1955, hématomèse massive en rapport avec un *ulcère de la petite courbure gastrique* qui oblige à arrêter la cortisone.

Après quelques semaines de relative stabilisation, dès octobre 1955, aggravation de la diarrhée et des troubles électrolytiques avec retentissement général. Une fois de plus, les examens coprologiques, rectoscopiques et le lavement baryté sont négatifs. Il n'y a pas de stéatorrhée. Devant la gravité de la situation qui paraît échapper aux possibilités thérapeutiques, on décide, malgré le précédent, de reprendre progressivement la cortisone en février 1956. L'ulcère gastrique n'est d'ailleurs plus visible sur les radios. L'amélioration est rapide et permet de faire une laparotomie à la recherche d'une cause à cette diarrhée, mais en vain. De mars à juin, le mieux se poursuit. En juillet, c'est la rechute diarrhéique qui se complique d'une thrombose de la poplite gauche avec gangrène obligeant à l'amputation. Décès le 4 août 1956. A l'autopsie, pas de lésion du tractus digestif. Tumeur arrondie encapsulée de 5 cm de diamètre du corps du pancréas. Il s'agit d'une tumeur langerhansienne faite de cellules à cytoplasme légèrement éosinophile. Environ 1 % des cellules contiennent dans leur cytoplasme des granules qui se colorent en rouge vif par les colorations de Mallory et de Goodpasture. La capsule est franchie en quelques points. Il s'agit donc d'un *adénome des îlots* dont quelques cellules ont des caractéristiques A. La structure de la tumeur enlevée en 1949 est la même, réserve faite qu'il n'y a pas de cellules avec granulations.

A noter que, tout au long de l'évolution, rien n'a évoqué l'hyperinsulinisme.

Les auteurs, enfin, disent que les autres organes étaient normaux, mais sans spécifier si les autres endocrines ont été examinées.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 51 — OBERHELMAN, 1958 [169]

Homme de soixante-dix ans. *Stéatorrhée* évoluant depuis quinze ans.

Laparotomie : petit nodule de la paroi duodénale. Il s'agit d'une *tumeur langerhansienne* non sécrétrice d'insuline développée sur pancréas ectopique.

Devenir non précisé.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 52 — VERNER et MORRISSON, 1958 [232], cas n° 2

Femme blanche de dix-neuf ans. *Diarrhée* depuis 1954, non étiquetée malgré trois hospitalisations. Echec des traitements médicaux. Malgré des épisodes de déshydratation, pas de déséquilibre jusqu'en novembre 1955. A ce moment, hypercalcémie, hypophosphorémie. On pense à un hyperparathyroïdisme, mais l'exploration chirurgicale des parathyroïdes est négative. La diarrhée et l'hypokaliémie persistent. En mai 1956, accès tétaniques.

Vue par les auteurs en juillet 1957. Les divers examens digestifs radiologiques, les tests glucidiques sont normaux ; absorption normale de trioléine marquée par

l'I131. Les calcémies et les phosphorémies oscillent respectivement autour de 92 mg et de 43 mg/l. L'hypokaliémie persiste modérée.

En septembre 1957, les troubles s'aggravent brusquement, conduisant à la mort avec urémie, hypercalcémie, hypophosphorémie, hypokaliémie (1,7 mEq/l).

A l'autopsie, *adénome langerhansien* à cellules non B de 2/4 cm du corps du pancréas. Pas d'adénome thyroïdien. Hyperplasie de la parathyroïde. Vacuolisation des tubes rénaux.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 53 — GOULON, MERCIER, REILLY et LAPORTE, 1959-1960 [97a, 97b], cas M.C.

Homme de quarante-cinq ans. En juin 1956, première poussée de *diarrhée* fébrile (dix selles quotidiennes) qui paraît céder aux antibiotiques. Vu par les auteurs le 17 novembre 1956 pour une nouvelle poussée diarrhéique fébrile datant de quelques semaines et s'accompagnant d'une curieuse impotence musculaire qui réalise une quadriparésie à topographie rhizomélisque.

Malade amaigri et déshydraté. Aspect inflammatoire du grêle à la radio. Présence d'un staphylocoque pathogène dans les selles. Surtout hypokaliémie très importante (1,4 mEq/l) avec hypochlorémie et légère augmentation du CO_2 total plasmatique sans modification du pH. Urémie à 1,20 g ‰. Enfin, hypoglycémie (0,60 g ‰) permanente mais sans manifestations aiguës d'hyperinsulinisme. Une biopsie musculaire montre des altérations histologiques de myosite que les auteurs rattachent avant tout à l'hypokaliémie, de même que les altérations E.C.G. et le retentissement rénal. Cette hypokaliémie, due à la perte intestinale du potassium, est aggravée par un transfert de potassium vers les cellules, particulièrement important après absorption de glucose. Un traitement palliatif améliore tous les troubles, mais de façon transitoire, et le malade est hospitalisé à plusieurs reprises. Les selles, quoique très aqueuses, contiennent des globules graisseux en abondance. Après sécrétine, il y a un déficit net en trypsine et en lipase dans le liquide de tubage duodénal. Après histamine, il y a une hypersécrétion gastrique acide. Le test de Thorn est normal. Enfin, le foie augmente de volume et la laparoscopie laisse supposer un cancer secondaire. Une décision de laparotomie exploratrice est prise, mais vers le 10 avril 1958, le malade fait une poussée diarrhéique grave avec troubles électrolytiques sévères et meurt en collapsus.

A l'autopsie, foie de 5,4 kg truffé de nodules métastatiques. Tumeur de la queue du pancréas de 4/2,5 cm, bien limitée.

A l'histologie, *adénomateuse langerhansienne* diffuse avec *transformation maligne* localisée. Seules des granulations argentaffines ont pu être mises en évidence dans certaines cellules, ce qui permet de les rattacher au type A.

Par contre, il n'a pas été possible de mettre en évidence des cellules B dans le tissu tumoral.

Hypophyse et surrénales normales.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 54 — BELL, 1960 [11]

Homme. Guérison spectaculaire d'une *diarrhée* au long cours, rebelle aux traitements usuels, par l'exérèse d'une volumineuse tumeur encapsulée du pancréas.

A l'histologie, nature *langerhansienne* à cellules non B.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 55 — CHEARS, THOMPSON, HUTCHESON et PATTERSON, 1960 [34]

Femme blanche de soixante ans. En juin 1957, installation d'une *diarrhée* (six à sept selles liquides quotidiennes) avec anorexie, vomissements. Rapidement apparaissent des phénomènes de déshydratation et un amaigrissement de 19 kg qui vont justifier plusieurs hospitalisations. En décembre 1957, première constatation de l'hypokaliémie (1,8 mEq/l). Au cours de l'année 1958, de multiples investigations sont pratiquées qui cherchent la cause de la diarrhée. En juillet, mise en œuvre d'un traitement par la prednisone et le K. Il s'ensuit une amélioration des troubles. Mais en septembre, dysphagie, douleurs épigastriques avec hémorragie digestive sans ulcère visible sur les radios. Les épisodes de déshydratation aiguë avec déséquilibre électrolytique sévère se répètent. Rien ne vient à bout de la diarrhée, et comme aucune cause n'a été trouvée, on envisage la possibilité d'un adénome langerhansien.

— Principales constatations para-cliniques pré-opératoires :

Pas d'anomalies radiologiques de l'ensemble du tractus digestif. Rectoscopies et examens parasitologiques et bactériologiques des selles négatifs. Acide 5-hydroxy-indol-acétique, 17-cétostéroïdes et 17-hydroxystéroïdes urinaires normaux. Hyperglycémies provoquées normales (pas d'hyperinsulinisme.). Pas de stéatorrhée. Pas d'insuffisance pancréatique exocrine ni de troubles de l'absorption intestinale (épreuves au D-xylose et à la trioléine marquée à l'I131). Biopsie de la muqueuse duodénale normale. Pas d'étude de la sécrétion gastrique.

Le 25 octobre 1958, laparotomie exploratrice : hors la dilatation de l'iléon et du côlon droit qui sont pleins de liquide, le tractus digestif est normal. Il n'y a pas d'ulcère. Par contre, tumeur lobulée, de 7/5 cm, encapsulée, à la partie moyenne du corps du pancréas. *Exérèse de la tumeur.*

Résultat spectaculaire : huit mois après l'intervention, aucune récurrence diarrhéique, constantes biologiques normales, reprise pondérale.

A l'histologie : *adénome langerhansien* à cellules ni A ni B.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 56 — LÉGER, PRÉMONT et GUYET-ROUSSET, 1960 [139], cas Met.

Femme de quarante et un ans. Douleurs abdominales, vomissements et *diarrhée*. En 1948, appendicectomie. En 1949, cholécystectomie pour lithiasse. Devant la persistance des troubles, opérée en septembre 1952 : exérèse d'une tumeur du bord inférieur du pancréas à l'union corps-queue.

Il s'agit d'un *adénome langerhansien à malignité potentielle*. Il n'y avait pas d'hyperinsulinisme. Les suites opératoires se compliquent d'une sténose duodénale qui impose une gastro-jéjunostomie. Puis la malade tente de se suicider et se fait une fracture du col du fémur.

Décès au bout de quelques mois. Pas d'autopsie signalée.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 57 — MURRAY, PATTON et POPE II, 1961 [165], cas C.Q.

Homme de quarante-neuf ans. En décembre 1943, premier épisode de « flush » de la face avec céphalée, puis émission d'une abondante *selle diarrhéique*. En quatorze ans, il va y avoir six à sept crises du même type durant de quinze à trente minutes, avec de cinq à dix selles liquides dans la journée. Dans l'intervalle de ces crises, persistance d'un état diarrhéique moins intense. Echec des traitements médicaux. L'étiologie n'est pas précisée.

Vu par les auteurs le 17 janvier 1957 et au cours de plusieurs hospitalisations motivées toujours par les mêmes manifestations, flush et diarrhée. Une des crises particulièrement sévère s'est compliquée d'anurie. Il y a un retentissement marqué sur l'équilibre électrolytique : acidose avec hypokaliémie et azotémie.

Parmi les multiples explorations complémentaires, retenir la recherche négative d'acide 5-hydroxy-indol-acétique dans les urines, la sérotoninémie et l'histaminémie normales, les 17-hydrostéroïdes urinaires normaux, les 17-cétostéroïdes urinaires à 5,4 mg/24 heures. Il n'y a pas d'hyperinsulinisme. Il n'y a pas d'hyper-sécrétion gastrique ni d'hyperchlorhydrie. Pendant une attaque de diarrhée, l'aspiration gastrique ne ramène que 112 cm³ en une heure. Les examens radiologiques du tractus digestif sont sensiblement normaux : il n'y a pas d'ulcère. L'E.C.G. reflète l'hypokaliémie. Légère hypercalcémie et hypophosphorémie. Certains jours, le volume des selles atteint 7.800 cm³ et une seule selle (1.300 cm³).

L'état devient précaire, le déséquilibre électrolytique difficile à compenser.

Aussi avec l'hypothèse d'une éventuelle tumeur langerhansienne à cellules non B, une décision opératoire est prise.

Après six jours de réhydratation et d'apport potassique (kaliémie passant de 2,6 mEq à 4 mEq/l), laparotomie le 9 septembre 1959 : *excision* d'une tumeur de 5/6,5 cm de la queue du pancréas.

A l'histologie, architecture complexe. Il s'agit d'un *adénome langerhansien* sans caractères de malignité. La coloration de Gomori (chrome-alun-hématoxyline-phloxine) n'a pas objectivé de granules dans les cellules. Pas de colorations à l'argent pratiquées. Deux biopsies rénales ont permis d'identifier une vacuolisation des tubes rénaux (1957-1959).

Guérison du flush et de la diarrhée avec un recul de quatorze mois.

Pas d'anomalies endocrines associées décelées.

Pas d'enquête familiale signalée.

II. — OBSERVATIONS OU LA LESION LANGERHANSIENNE NON SECRETRICE D'INSULINE EST ASSOCIEE A D'AUTRES LESIONS ENDOCRINES

Cette éventualité, déjà notée par ELLISON [60], est soulignée par DONALDSON, Vom EIGEN et DWIGHT [45] qui s'interrogent sur sa signification par rapport au « syndrome d'adénomatose polyendocrine » dans lequel, en 1954, WERMER [236] retient la fréquence de la maladie ulcéreuse dont il donne une explication génétique et non endocrine. Ce problème sera repris par d'autres auteurs et conduira à de multiples interprétations sur lesquelles nous reviendrons.

Les observations que nous avons relevées sont au nombre de 30.

Nous envisagerons successivement les observations avec maladie ulcéreuse, celles avec maladie ulcéreuse et diarrhée, celles enfin avec diarrhée sans maladie ulcéreuse.

Mais la possibilité d'association avec une lésion insulaire à cellules B nous fera ouvrir un chapitre spécial où nous poserons, d'une façon plus générale, le problème de l'hyperinsulinisme associé à une maladie ulcéreuse ou à une diarrhée et de ses rapports avec le syndrome de Zollinger-Ellison.

A) Observations avec maladie ulcéreuse :

18 cas

La preuve de la lésion insulaire à cellules non B n'est pas donnée dans les 2 cas de COMROE et les 4 cas de GRAVES et HODES cités par MURPHY, GOODSITT, MORALES et BILTON [164], ni dans le cas de MOLINEUS, cité par WERMER [236].

Faute de renseignements cliniques, nous préférons ne pas retenir l'observation n° 20 de RUSSFIELD, REINER et KLAUSS [198] qui concerne un homme de soixante-dix-sept ans, à l'autopsie duquel on trouve pourtant un ulcère duodénal et une hyperplasie des îlots pancréatiques, ainsi qu'une hyperplasie de l'hypophyse (cellules amphophiles) et des surrénales, un adénome parathyroïdien et une involution de la thyroïde et des testicules.

Deux cas de BIGGART et WILLIS [16] paraissent certains, mais on ignore tout de la clinique.

Mc CORMACK, SKILLERN et HOERR [144] rapportent les observations de 4 malades atteints de lésions endocrines multiples et en particulier du pancréas insulaire : 2 associaient hyperinsulinisme et hyperparathyroïdisme et étaient opérés avec succès ; chez les 2 autres, la découverte des lésions était une « surprise » d'autopsie. Or, selon MURPHY et coll. [164], 3 de ces malades auraient eu une maladie ulcéreuse (?).

Chez la malade de HOWARD, FOLLIS, YENDT et CONNOR [112] associant ulcère bulbaire et hyperparathyroïdisme, on aurait trouvé selon OSTROW, BLANSHARD et GRAY [173], une tumeur langerhansienne à cellules non B (?).

Nous laissons aussi l'observation n° 2 de MOLDAWER, NARDI et RAKER [160], bien que sa maladie ulcéreuse rebelle et récidivante, à expression surtout hémorragique et qui ne cède qu'à la gastrectomie totale, évoque tout à fait le syndrome de Zollinger-Ellison. Mais chez cet homme de trente-six ans, soupçonné d'adénome chromophile hypophysaire, opéré pour hyperparathyroïdisme, il n'est pas fait mention d'une lésion pancréatique insulaire à cellules non B. Or le pancréas, sur lequel l'attention était attirée par de « pseudo-manifestations d'hyperinsulinisme », ne peut pas ne pas avoir été exploré attentivement au cours des interventions gastriques répétées. Signalons que la mère et le frère du malade étaient ulcéreux et que sa fille (cas n° 1, in [160]; [28]) a été opérée pour hyperinsulinisme et hyperparathyroïdisme.

Nous avons donc finalement retenu les observations suivantes :

• OBS. N° 58 — GERSTEL, 1938 [88]

Homme de trente-six ans. En 1930, diagnostic d'acromégalie avec glycosurie et impuissance sexuelle. Signes radiologiques de tumeur hypophysaire. Signes oculaires de compression chiasmatique. Radiothérapie. Stabilisation pendant huit ans. Décès en 1958 par perforation d'ulcère bulbaire et péritonite.

A l'autopsie, ulcère calleux bulbaire perforé, autre ulcère à proximité. Adénome éosinophile (noisette) occupant toute l'anté-hypophyse. Pinéalome bénin. Goitre colloïde. Adénome à cellules principales de la parathyroïde inférieure droite. Grosse tumeur lobulée (poing) de la queue du pancréas : adénome insulaire fait de groupes de cellules petites et rondes au sein d'un abondant conjonctif. Le Soudan III met en évidence des gouttelettes graisseuses souvent disposées le long des fibres conjonctives. Le protoplasme des cellules se colore en rose vif par l'éosine et contient çà et là de fines gouttelettes graisseuses. Nodules adénomateux dans deux cortico-surrénales. Atrophie testiculaire. Lipome du mésentère.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 59 — UNDERDAHL, WOOLNER et BLACK, 1953 [230], cas n° 6

Homme de vingt-huit ans. Hospitalisé le 1^{er} juillet 1948 pour obésité constituée vers l'âge de seize ans. En 1940, un diagnostic de tumeur hypophysaire a été fait.

A l'examen : 1,79 m et 139 kg. Pas de signes d'acromégalie. Faible pilosité. Libido réduite. Testicules petits. Manifestations oculaires. Tumeur intra-sellaire. Pas d'accidents d'hyperinsulinisme. Glycémie : 0,83 g %. 17-cétostéroïdes urinaires : 8,1 mg/24 heures. Corticostéroïdes urinaires : 0,9 mg/24 heures. Métabolisme de base : — 16 %. Refus d'intervention sur l'hypophyse.

Réhospitalisation en juin 1950 pour un syndrome ulcéreux durant depuis six mois. *Ulcère duodénal* à la radio. A l'intervention, masse inflammatoire jéjunale sans doute liée à un ulcère : gastro-entérostomie et entéro-entérostomie. En outre, radiothérapie hypophysaire. En juillet 1951, vomissements et hémorragie digestive. Après traitement d'une alcalose hypochlorémique et hypokaliémique, nouvelle intervention digestive comportant la suppression de la gastro-jéjunostomie et la suture d'un ulcère perforé gastro-œsophagien.

Au quatorzième jour, décès par hémorragie massive.

A l'autopsie, adénome chromophile de l'hypophyse. Plusieurs adénomes parathyroïdiens à cellules principales dominantes. *Trois adénomes langerhansiens* du pancréas avec une adénomatosse diffuse des îlots : la coloration de Gomori montre que les cellules A et B sont présentes en proportions sensiblement normales. Plusieurs adénomes cortico-surrénaux. Thyroïde et testicules atrophiques. Il y a un ulcère duodénal, un ulcère du cardia et une œsophagite peptique, ainsi qu'une gastrite hypertrophique.

Enquête familiale positive : père décédé d'ulcère. Trois oncles obèses avec tumeurs cérébrales (hypophyse ?). Une sœur suspecte d'hyperinsulinisme et de tumeur langerhansienne.

- OBS. N° 60 WERMER, 1954-1958 [236, 258], cas O.P. (SCHLAEGER, LE MAY et WERMER, 1960 [205], cas n° 3)

Femme de quarante-quatre ans. Aménorrhée secondaire à vingt et un ans. Découverte à vingt-neuf ans d'une tumeur hypophysaire tenue pour un adénome chromophile. Pas de manifestations d'hypoglycémie. Huit ans plus tard, un syndrome douloureux épigastrique fait découvrir un *ulcère duodénal*. Une poussée plus violente la fait hospitaliser en septembre 1954. A la radio, il y a deux ulcères duodénaux avec épaississement des plis. Le traitement médical n'empêche pas les poussées douloureuses et, en 1957, se produit une importante hématomélie. Il y a aussi un début de sténose pylorique. On fait une gastrectomie subtotale type Hofmeister. La queue du pancréas est réséquée avec une tumeur de 1 cm. A l'examen des pièces, l'ulcère duodénal mesure 2 cm ; il y a une hyperplasie des glandes de Brunner et un adénome langerhansien ectopique dans le duodénum ; il y a des glandes fundiques ectopiques dans le canal pylorique. Le pancréas contient de multiples adénomes langerhansiens.

Quatre semaines après la gastrectomie, reprise des douleurs. A la radio, ulcère peptique de l'anse jéjunale efférente. On fait une vagotomie transthoracique. Dans les suites, apparition d'un dumping-syndrome sans nouvelle image d'ulcère peptique.

Enquête familiale positive : trois de ses six sœurs ont une maladie poly-endocrine et une maladie ulcéreuse ; le père a lui aussi un syndrome de Zollinger-Ellison.

- OBS. N° 61 — Case records of the Massachusetts G.H., 1957 [30], n° 43.242 (COPE, KEYNES, ROTH et CASTELMAN, 1958 [36], cas n° 10)

Femme de quarante-six ans. En 1953, colique néphrétique droite. Fin 1954, à quarante-trois ans, gastrectomie subtotale pour un volumineux *ulcère de D1*. Il y a une gastro-duodénite associée et, sur la pièce de gastrectomie, on trouve une douzaine d'ulcérations superficielles. Reprise des troubles dyspeptiques en 1956 par des vomissements post-prandiaux. Puis, vers mars 1957, surviennent des douleurs en même temps qu'un saignement sous forme de petites hématomèses itératives. La malade est hospitalisée. Glycémie : 1 g %. Le liquide d'aspiration gastrique contient de l'HCl (29 unités à jeun, 23 unités après histamine). A la radio : stomite, ulcère peptique jéjunale, anse efférente rigide sur 15 cm. Quelques jours plus tard, intervention : recoupe du moignon qui aboutit presque à une gastrectomie totale et résection du segment jéjunale pathologique. On refait une anastomose gastro-jéjunale. On complète par une vagotomie. Sur la pièce, on trouve un ulcère peptique et une jéjunite de l'anse efférente avec plusieurs ulcérations. On envisage l'éventualité d'un syndrome de Zollinger-Ellison : l'examen du pancréas fait alors découvrir deux nodules qu'on extirpe. L'un d'entre eux, prélevé au niveau de la tête et mesurant 1 cm, se révèle être un *adénome langerhansien* bénin non sécréteur d'insuline. On trouve 12 unités d'HCl dans le liquide gastrique. C'est à cette époque aussi qu'on discute un hyperparathyroïdisme avec une calcémie à 108 mg, une phosphorémie à 35 mg et une phosphatase alcaline à 5,9 unités.

Intervention en mars 1958 : les quatre parathyroïdes sont augmentées de volume ; résection subtotale, il s'agit d'une hyperplasie primaire à cellules principales. La calcémie revient à la normale.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 62 — VON PLANTA, 1957 [233], cas n° 1

Femme de soixante ans. Première hospitalisation en 1948 pour insuffisance cardiaque. On trouve un état diabétique léger que le régime améliore et un goitre compressif qu'on opère en février 1949 : goitre nodulaire et kystique. En novembre 1960, rechute de l'insuffisance cardiaque et décès en collapsus trois semaines plus tard.

A l'autopsie, *ulcère de la petite courbure gastrique*. *Nodule tumoral* (petits pois) de la queue du pancréas. Il s'agit d'un *adénome langerhansien* à petites cellules cubiques dont le cytoplasme est clair. L'auteur élimine les cellules B et même A.

Il n'y a pas de mitoses ni d'effraction capsulaire. Adénome cortico-surrénal gauche.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 63 — GOLDMAN, 1958 [89]

Femme. Urémie et hyperparathyroïdisme grave. Vu l'état, on ne peut faire plus que l'exérèse d'une seule parathyroïde qui montre une hyperplasie à cellules principales. Dans les suites opératoires, hémorragie massive mortelle due à un *ulcère gastrique*.

A l'autopsie, on trouve un *adénome langerhansien* qui ne semble pas s'être accompagné de manifestations cliniques d'hyperinsulinisme et un adénome chromophile de l'anté-hypophyse.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 64 — KIRSNER (Moskowitz). 1958-1960 [123, 125]

Homme noir de trente-huit ans. *Maladie ulcéreuse* à rechutes avec hypersécrétion acide malgré traitement médical, vagotomie et gastro-entérostomie, irradiation gastrique. Le malade meurt d'hémorragie massive, due sans doute à une *œsophagite peptique* et aux dilatations vasculaires de la muqueuse gastrique.

A l'autopsie, deux gros adénomes parathyroïdiens, hyperplasie du cortex surrénal, adénome basophile anté-hypophysaire et *petite tumeur à cellules A* des îlots du pancréas.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 65 — OBERHELMAN, NELSEN et DRAGSTEDT. 1958 [168], cas n° 2

Homme noir de trente-sept ans. Vu en février 1950 pour un syndrome ulcéreux évoluant depuis cinq ans malgré le traitement médical. Ni perforation ni hémorragie, mais douleurs nocturnes particulièrement violentes. A la radio, vaste *ulcère duodénal*. La sécrétion gastrique des douze heures de la nuit contient 22 mEq d'HCl libre. On fait une vagotomie et une gastro-entérostomie. Sédation des symptômes. La réponse gastrique à l'hypoglycémie insulinique est négative. Bon état jusqu'en juin 1956. Reprise des douleurs. Réhospitalisation le 19 août 1956 pour bilan.

Il y a un *mélaena* occulte. A la radio, ulcère peptique de l'anastomose. La sécrétion gastrique des douze heures de la nuit contient 31 mEq d'HCl libre, mais le test de Hollander est négatif. Irradiation du fondus entraînant une nette amélioration radiologique et clinique. Mais le 26 février 1957, hospitalisation d'urgence pour douleurs et hématemèse. Glycémie : 0,77 g‰. Sécrétion gastrique des douze heures de la nuit : 94 mEq d'HCl. A la radio, volumineux ulcère de l'anastomose.

Le 7 mars 1957, résection gastrique 2/3 avec excision du gros ulcère de la bouche. On ne trouve pas d'anomalies pancréatiques.

L'examen histologique de la pièce montre une hypertrophie et une hyperplasie des glandes gastriques et particulièrement des cellules pariétales.

Suites compliquées où les modifications biologiques font évoquer une affection rénale chronique avec hyperparathyroïdisme surajouté. On envisage une parathyroïdectomie, mais le malade fait une hématomérose massive et meurt.

A l'autopsie, œsophagite peptique nécrosante, sous-muqueuse de la partie haute du tractus gastro-intestinal hémorragique. Pancréas macroscopiquement normal ; mais les coupes font découvrir un *carcinome (?) langerhansien de la tête* mesurant 2/2/5 mm et d'autres *adénomes* de même origine, le plus gros mesurant 5 mm. Rappelons qu'il n'y a pas d'hyperinsulinisme. Hyperplasie adénomateuse des parathyroïdes et des cortico-surrénales. Adénome basophile et hyperplasie éosinophile de l'hypophyse. Involution testiculaire. Néphro-calcinose.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 66 — ZUBROD, PIEPER, HILBISH, SMITH, DUTCHER et WERMER, 1958 [258] (SCHLAEGER, LE MAY et WERMER, 1960 [205], cas n° 6)

Homme de quarante-cinq ans. Gigantisme et acromégalie à seize ans. Radiothérapie hypophysaire. En 1947, à trente-cinq ans, hypophysectomie partielle en raison des troubles visuels. Lithiase rénale gauche opérée en 1944. Impuissance sexuelle depuis 1942.

Début des troubles digestifs en novembre 1956 par des douleurs et du méloëna. Soulagement temporaire par le traitement médical. Mais rechute en janvier 1957 et hospitalisation en avril 1957 dans un tableau d'occlusion haute.

Objectivement, 112 kg et 2,03 m. Acromégalie et atrophie testiculaire. Calcémie, phosphorémie, électrolytes normaux. Hypoprotidémie : électrophorèse qualitative normale. Gonadotrophines urinaires comprises entre 30 et 100 U.-souris. 17-cétostéroïdes urinaires : 3,5 et 7,6 mg/24 heures. 17-hydroxystéroïdes urinaires : 8,6 et 15 mg/24 heures. Plusieurs jours d'aspiration gastrique continue : 10 litres par vingt-quatre heures (pH : 1,5 ; K : 11 mEq/l ; Na : 60 mEq/l ; Cl : 140 mEq/l). A la radio, obstruction incomplète de D3 et gros plis inflammatoires. Le 3 mai 1957, laparotomie : hernie interne et *ulcère jéjunal* à 15 cm du Treitz.

Section des brides et adhérences. Résection de l'ulcère.

Dans les suites, le traitement comporte de la cortisone. L'aspiration gastrique ramène de 15 à 18 litres/24 heures pendant plusieurs jours. Hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie.

Quelques jours après la sortie, le 13 juin 1957, nouveau tableau occlusif. A la radio, obstruction complète de D3. L'aspiration ramène 13 litres/24 heures. Le 20 juin 1957, laparotomie : ulcère de D1, plusieurs nodules dont un pancréatique créent l'obstruction au voisinage de l'origine de la mésentérique supérieure. Gastrectomie 2/3 + exérèse-biopsie des nodules.

Rechute le 21 juillet avec des vomissements marc de café. Le 25 juillet, laparotomie : plusieurs ulcères au niveau de l'anastomose gastro-jéjunale. Gastrectomie totale. Décès le 31 juillet 1957.

Autopsie, thrombose v. iliaque G avec embolies pulmonaires. Lâchage anastomose œso-jéjunale avec péritonite. Pas d'ulcères digestifs.

Adénome chromophobe extensif hypophysaire sans résidu éosinophile. Atrophie testiculaire. Multiples adénomes du cortex surrénal. Plusieurs adénomes folliculaires de la thyroïde. Un adénome + hyperplasie des parathyroïdes et néphrocalcinose. Adénomes *langerhansiens* multiples et diffus dans le pancréas sans caractères locaux de malignité, mais avec *plusieurs ganglions envahis*. Un adénome ectopique duodénal. Dans les cellules, ni granules A ni granules B, quelques-uns ont des granules « B atypiques ». Dans les îlots, % des cellules A et B respecté. Pas de manifestations évocatrices d'un hyperinsulinisme.

Enquête familiale négative sinon que père, mère, un frère et une sœur ont une taille supérieure à 1,80 m.

- OBS. N° 67 — HELLSTROM, 1958-1959 [108], cas n° 110 (FRANKSON, HELLSTROM, HULTQUIST et PERMAN, 1959-1960 [78])

Homme né en 1923. En 1943, coliques néphrétiques. En 1955, douleurs épigastriques et régurgitations acides. A la radio, *ulcère duodénal*. En outre, lithiase rénale bilatérale reconnue. Echec du traitement médical anti-ulcéreux.

Le 4 août 1956, gastrectomie partielle Billroth II. Le pancréas paraît gros et dur.

Trois mois plus tard, douleurs et mélcœna : ulcère de l'anastomose. Le 2 avril 1957, on élargit la gastrectomie. Le pancréas garde le même aspect.

En août 1957, nouvel ulcère de l'anastomose.

Mais la lithiase s'est aggravée. Un diagnostic d'hyperparathyroïdisme est porté. Il y a une décalcification du squelette.

En octobre 1957, résection de quatre adénomes parathyroïdiens (à cellules principales) suivie de la guérison de l'hyperparathyroïdisme. Il y a une nette diminution de l'ulcère à la radio, tandis que le volume et l'acidité de la sécrétion gastrique post-histaminique sont moins importants qu'avant la parathyroïdectomie, encore qu'il n'y avait pas d'hypersécrétion acide.

Cette amélioration, toutefois, n'est que temporaire. En mai 1958, c'est la rechute avec ulcère de l'anastomose et augmentation de la sécrétion gastrique en volume et acidité. Vagotomie. Mais les signes persistent avec mélcœna. Il y a un nouvel épisode lithiasique. En octobre 1958, la calcémie et la calciurie sont normales. On envisage la possibilité d'une tumeur pancréatique ulcérogène. En novembre 1958, gastrectomie totale et pancréatectomie subtotal. L'ulcère de l'anastomose est perforé dans le pancréas. Les cellules pariétales ont un aspect hypersécrétant.

Dans le pancréas, multiples adénomes *langerhansiens* diffus à toute la glande réséquée. Pas de signes de malignité (pas de ganglions ni métastases). Aspect cellulaire polymorphe, mais avec des cellules de type A.

Pas de manifestations d'hyperinsulinisme.

Guérison.

Enquête familiale : père, ulcère ; mère, psychose ; trois sœurs bien portantes.

• OBS. N° 68 — BASIAN et ZEIFER, 1960 [7]

Femme de soixante-dix ans. Bien portante jusqu'en novembre 1952. Une douleur du flanc gauche fait découvrir à la radio une lithiase rénale et une opacité au-dessous du rein gauche. Clichés gastro-duodénaux et lavement baryté normaux. Intervention : surrénalectomie gauche (volumineux adénome bénin du cortex) + excrèse d'un ganglion juxta-aortique néoplasique (métastase d'un carcinome d'origine indéterminée). Bon état jusqu'en mai 1957. Réapparition de la douleur avec amaigrissement de 9 kg depuis deux ans. A la radio, lithiase rénale bilatérale. Calcémie : 110 mg. Phosphorémie : 29 mg. Le repas baryté montre un *ulcère de la petite courbure gastrique*. Le 24 mai 1957, intervention : masse inflammatoire de la petite courbure gastrique de 10/10 cm, pancréas dur et infiltré de façon diffuse, nodules hépatiques secondaires. On ne fait qu'une gastrectomie subtotale. A l'histologie, il ne s'agit que d'un volumineux ulcère calleux de l'estomac. Le 20 février 1958, méloëna faisant découvrir un ulcère de l'anastomose. Le moignon représente environ 30 % de l'estomac. La sécrétion gastrique à jeun titre 55 unités d'acidité libre et 69 unités d'acidité totale. Pour les douze heures de la nuit, la sécrétion atteint 1.200 cm³. Traitement médical. Le 10 octobre 1958 : hématomèse massive. On découvre une tumeur de 1 cm du pôle supérieur droit de la thyroïde. Le 29 octobre 1958, laparotomie : ulcère bénin de la paroi postérieure de l'anse efférente ; aspect identique du pancréas et du foie. Vagotomie bilatérale sous-diaphragmatique, résection de 50 % du moignon, biopsie d'un nodule du pancréas et du foie. A l'histologie : *carcinome langerhansien* à cellules non B ; métastase hépatique de même type. Durant la convalescence, bilan thyro-parathyroïdien : taux de fixation de l'I¹³¹ : 41 %, hypercalcémie, hypophosphorémie. La lithiase rénale plaide aussi pour l'hyperparathyroïdisme. Le 9 décembre 1958, résection d'un nodule thyroïdien de 1 cm, résection des deux parathyroïdes inférieures (adénomes à cellules claires), alors que les deux supérieures se révèlent normales. Guérison des troubles biologiques d'hyperparathyroïdisme. Le 9 avril 1959, la sécrétion gastrique à jeun titre 30 unités d'acidité libre et 55 unités d'acidité totale.

Bon état au moment du rapport.

Enquête familiale : deux enfants de la malade ont été gastrectomisés pour ulcère duodénal ; pas d'évidence d'endocrinopathie chez eux.

• OBS. N° 69 — Case records of the Massachusetts G.H., 1960 [31], n° 46.221

Femme de cinquante-neuf ans. Quatre jours avant l'hospitalisation, syndrome douloureux épigastrique, méloëna puis hématomèse, un diagnostic d'*ulcère duodénal* avait été fait et un traitement médical mis en œuvre. Dans les antécédents, une cholécystectomie pour lithiase à quarante-quatre ans et à cinquante-trois ans un

accident vasculaire cérébral ayant laissé une aphasie et une hémiplegie droite (R.A.A. dans l'enfance). Il y a une hypokaliémie, des signes E.C.G. d'infarctus postérieur ancien.

Gastrectomie subtotale type Hofmeister avec cholédocostomie et double jéjunostomie pour ulcère de la paroi postérieure de D2 dont le fond atteint la v.b.p.

Amélioration prolongée. Mais cinq ans plus tard, nouvelle admission pour douleurs et nausées. Calcémie : 84 mg ; phosphorémie : 30 mg ; glycémie : 0,75 g %. Méloëna occulte. Faible acidité libre dans le liquide gastrique. A la radio, ulcère de la petite courbure du moignon au contact de l'anastomose. Amélioration clinique et radiologique sous traitement médical. Réadmission un mois plus tard : radiothérapie de 1.600 r sur le moignon.

Nouvelle hospitalisation au bout de deux mois pour des hématémèses récidivantes. Calcémie : 80 mg ; phosphorémie : 15 mg ; glycémie : 1,12 g %. Un test de Hollander ne montre pas d'acidité libre. A la radio, sténose complète du moignon (nouvelle résection gastrique qui laisse un moignon d'à peine 5 cm). En outre, biopsie d'un nodule métastatique du foie. Il y a un ulcère de la bouche et l'origine de la métastase est un carcinome langerhansien. Décès quelques jours plus tard.

A l'autopsie, *carcinome langerhansien* de 5 cm dans la queue du pancréas. Hyperplasie à cellules principales des parathyroïdes.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 70 — GERBER et SHIELDS, 1960 [87]

Femme blanche de trente-six ans. Vue pour la première fois par les auteurs le 21 mai 1958 dans un état moribond lié à un saignement digestif. Il y a un long passé de maladie ulcéreuse compliquée et de lithiase rénale à rechutes.

En 1952 : exérèse de plusieurs calculs vésicaux.

En février 1954 : *résection gastrique avec gastro-jéjunostomie pour ulcus hémorragique*.

En janvier 1955 : néphrectomie droite pour lithiase rénale.

En février 1955 : *ulcus peptique perforé et hémorragique traité par vagotomie abdominale, ligature du vaisseau ulcéré et suture de la perforation*.

En mai 1955 : *ulcus du versant postérieur de l'anastomose avec hémorragie : nouvelle résection gastrique*. Un test de Hollander plaide pour une vagotomie correcte.

En juillet 1957 : *troisième résection gastrique avec nouvelle vagotomie sous-diaphragmatique pour ulcus peptique hémorragique avec fistule gastro-jéuno-colique incipiens*. A la vue et au palper, pancréas d'aspect normal. Après cette intervention, le moignon gastrique ne dépasse pas 5 %.

En septembre 1957 : *exérèse d'un adénome thyroïdien non toxique*. Enfin, antérieurement aux ennuis gastriques, la malade a subi en outre une cholécystectomie et une salpingectomie.

Lors de l'admission en mai 1958, état de choc hémorragique qui impose une laparotomie : paroi antérieure de l'anastomose gastro-jéjunale déhiscente ; paroi pos-

tériure creusée par un ulcère perforé-bouché dans la queue du pancréas et érodant l'artère splénique ; ligature de cette artère ; en outre, plusieurs nodules pancréatiques céphaliques et deux ganglions juxta-duodénaux qu'on excise ; vu l'état de la malade, on doit se contenter d'une résection des berges de la précédente anastomose et d'une nouvelle gastro-jéjunostomie. A l'histologie, les ganglions sont tumoraux et les auteurs parlent de métastases d'un carcinoïde devant l'affinité pour les colorations à l'argent.

Dans les suites, sécrétion gastrique de douze heures comprise entre 600 et 1.000 cm³, mais sans acidité libre. Recherches répétées d'acide 5-hydroxy-indol-acétique urinaire négatives.

Devant le diagnostic histologique, une nouvelle intervention est tenue pour nécessaire, quoique la relation d'une telle tumeur avec la diathèse ulcéreuse sévère ne soit pas évidente.

Au quinzième jour, laparotomie : lâchage segmentaire de l'anastomose gastro-jéjunale avec abcès sous-phrénique gauche ; trois nodules dans la paroi de D2 ; plusieurs nodules dans la tête du pancréas ; ni ganglions, ni métastases hépatiques. Pancréato-duodénectomie ; un petit fragment de la queue du pancréas est laissé en place et son canal excréteur lié. La continuité est rétablie par gastro-jéjunostomie termino-terminale et cholédoco-jéjunostomie termino-latérale sur tube.

Dans les suites, l'aspiration gastrique ne ramène que 20 à 60 cm³, sans acidité libre.

Mais se produit bientôt une fistule cutanée par lâchage de l'anastomose gastro-jéjunale. Décès au soixante-huitième jour post-opératoire.

Pièce de duodéno-pancréatectomie : trois nodules duodénaux sous-muqueux ; quatre nodules de la tête du pancréas qui contient aussi des aires de tissu semblable à celui des nodules duodénaux. A l'histologie, il semble y avoir deux types de tumeurs, d'une part une tumeur carcinoïde primitive ayant métastasé dans les ganglions et le pancréas voisin, d'autre part des *adénomes langerhansiens* non sécréteurs l'insuline.

A l'autopsie, abcès péritonéaux et lâchage de la gastro-jéjunostomie. Pas de récidence tumorale décelée. Plusieurs adénomes du cortex surrénal. Hypophyse non examinée. Parathyroïdes non identifiées.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 71 — LOUGHRIDGE, NEILL et WILLIS, 1960 [143], cas C.S.

Femme de quarante-six ans. Vue le 28 mai 1957 pour un syndrome douloureux d'abord dorsal, puis épigastrique, datant de six semaines, avec vomissements et amaigrissement. Radio : *ulcère bulbaire*. Le 24 juin 1957, intervention : gros ulcère de la face postérieure de D1 ; gastrectomie 2/3 type Polya. Rechute douloureuse quasi immédiate.

Le 17 juillet 1957, méloena et, à la radio, ulcère de la bouche anastomotique ; en gastroscopie, gastrite associée du moignon. Traitement médical.

Le 11 octobre 1957, perforation de l'ulcère du versant antérieur de l'anastomose : suture et plastie. Le 5 novembre 1957, vagotomie transthoracique. Le 8 novembre 1957, occlusion : transversostomie. Le 8 janvier 1958, le tubage gastrique montre après repas d'épreuve une élévation de l'acidité qui atteint dans plusieurs échantillons 11 mEq d'HCl. Le 13 mars 1958, fermeture de la colostomie et résection de 1/3 du moignon gastrique. On trouve alors une grosse tumeur qu'on prend d'abord pour une tumeur supra-rénale gauche jusqu'au moment où la surrénale gauche est reconnue. Résection de la tumeur avec la queue du pancréas et la rate. Décès en collapsus quarante heures après l'intervention.

Bilan biologique : courbe d'hyperglycémie de type para-diabétique. Hypercalcémie et hypophosphorémie évoquant un hyperparathyroïdisme. Augmentation des 17-cétostéroïdes (26,9 mg/24 heures). Electrophorèse protidique à la recherche d'un constituant anormal type glucagon, négative.

Pièce opératoire : tumeur pancréatique : 390 g, 11,5/9,5/5,5 cm, encapsulée, nécrosée, blanc-gris. Peu de figures mitotiques, mais envahissement des canaux lymphatiques. Avec les colorations chrome-alun-hématoxyline de Gomori, éosine-pyrrol-bleu de Biggart, on trouve quelques cellules de type A, pas de cellules B ; mais dans la plupart, il n'y a pas de granules colorés. Les auteurs concluent à un *carcinome langerhansien* à cellules A.

À l'autopsie : foie truffé de nodules métastatiques cytologiquement identiques à la tumeur. Pancréas restant contenant plusieurs foyers néoplasiques identiques. Hyperplasie nodulaire des cortico-surrénales. Multiples adénomes éosinophiles des parathyroïdes ; hypophyse normale.

Pas de contexte familial connu. Aménorrhée secondaire depuis l'âge de vingt-six ans.

Etude expérimentale d'un extrait tumoral.

• OBS. N° 72 — MURPHY, GOODSITT, MORALES et BILTON, 1960
[164]

Homme blanc de trente-huit ans. Admission d'urgence pour syndrome douloureux épigastrique s'aggravant depuis dix jours. Au cours des cinq dernières années, traité irrégulièrement pour ulcère ; deux méloenas. Quatorze mois avant la présente hospitalisation, exérèse d'un adénome parathyroïdien bénin. Sujet obèse, anémique avec gynécomastie et œdèmes des membres inférieurs. Bilan électrolytique normal. Calcémie : 97 mg. Phosphorémie : 30 mg. Méloëna occulte. Un échantillon de suc gastrique contient 20 unités d'HCl libre. A la radio : *ulcère duodéno-jéjunal*. Echec d'un traitement comportant des corticoïdes (!). Au dix-septième jour, laparotomie : masse inflammatoire jéjunale en amont du Treitz répondant à un large ulcère et à du tissu pancréatique ectopique normal. Résection avec rétablissement de la continuité jéjunale. Décès au troisième jour par péritonite.

À l'autopsie : péritonite par lâchage de l'anastomose. Pas de nouveaux ulcères. *Adénome langerhansien* du corps du pancréas (pas de manifestations d'hyperinsulinisme). Adénome parathyroïdien. Plusieurs adénomes cortico-surrénaux bilatéraux. Atrophie testiculaire. Hypophyse non examinée.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 73 — RUDOLF, DAMMIN et MOORE, 1960 [197], cas M.A.

Homme de cinquante-sept ans. Depuis plusieurs années, syndrome ulcéreux périodique, lié à un *ulcus duodénal* avec, en 1952, une hémorragie digestive. Quelques mois avant l'admission, douleurs plus intenses, vomissements post-prandiaux et méloena. Pas de diarrhée.

Vu par les auteurs en mars 1956. Sténose pylorique, améliorée par le traitement médical.

Rechute en mai 1956. Une aspiration gastrique ramène 1.500 cm³ avec une acidité élevée. On soumet le malade à une aspiration continue : 12.700 cm³ en trois jours. Il y a une hypochlorémie, une hypokaliémie et une alcalose difficiles à compenser. Décision chirurgicale : gastrectomie en deux temps (14 mai et 25 juin 1956). On note un duodénum particulièrement inflammatoire et œdémateux.

Dans les suites, vomissements et méloena.

Réhospitalisation le 21 novembre 1956. Il n'y a pas d'HCl libre à l'aspiration gastrique. L'œsophagoscopie montre une œsophagite peptique du 1/3 inférieur de l'œsophage, confirmée par la biopsie.

Radiologiquement, il y a un doute sur la stomie. Au dix-huitième jour, brutalement, péritonite par perforation et décès.

A l'autopsie, on trouve un ulcère perforé de l'anse jéjunale efférente et plusieurs ulcères aigus jéjunaux ; un ulcère bulbaire ; une œsophagite sténosante ; une hyperplasie de la muqueuse gastrique, avec abondance particulière de cellules pariétales dans le fondus. Dans la paroi duodénale au niveau de l'ampoule de Vater il y a un nodule tumoral (hamartome). Le pancréas exocrine est normal ; par contre, il y a quelques ilots hyperplasiques et surtout à la jonction corps-queue, un *adénome langerhansien* de 0,6 cm à cellules non B. Les cortico-surrénales sont le siège d'une hyperplasie avec, pour la droite, un adénome. Il y a une hyperplasie hypophysaire à cellules basophiles et amphophiles avec réduction des cellules chromophobes et disposition adénomateuse. La thyroïde et les parathyroïdes sont normales. Testicules non examinés.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 74 — SCHLAEGER, LE MAY et WERMER, 1960 [205], cas n° 1, H.W.

Femme blanche de trente-quatre ans. En 1952, suture d'un *ulcère jéjunal* perforé. En 1953, gastrectomie subtotale pour ulcère duodénal avec sténose pylorique. Vagotomie transthoracique en 1954 pour un ulcère peptique marginal hémorragique. En 1955, récurrence d'ulcère jéjunal avec acidité gastrique élevée. A cette époque hypercalcémie, hypophosphorémie et lithiase urétérale gauche. Irradiation du moignon gastrique (2.000 r) pour réduire l'hyperacidité gastrique. En 1959, nouvelle hématomérose massive faisant découvrir un ulcère peptique marginal. A la radio, l'anse efférente est comme infiltrée, sans plis. Gastrectomie totale avec résection du jéjunum malade. On trouve dans le fondus une *tumeur langerhansienne* (il ne paraît pas y avoir eu de manifestations d'hyperinsulinisme). En association

avec l'ulcère peptique marginal, il y a une métaplasie pylorique de la muqueuse jéjunale. L'anse efférente présente plusieurs ulcérations.

Mais le syndrome biologique d'hyperparathyroïdisme joint à une lésion osseuse humérale évoquant une ostéite fibro-kystique fait explorer chirurgicalement les parathyroïdes. On trouve une hyperplasie adénomateuse à cellules principales et oxyphiles de 3 des glandes.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 75 — POTH, CLEVELAND et NASH, 1961 [184], cas n° 2, A.T.

Femme noire de trente-trois ans. Syndrome ulcéreux installé en 1953 avec confirmation radiologique le 3 mars (*deux ulcères duodénaux*) et qui va entraîner plusieurs hospitalisations.

En 1958, diagnostic d'hyperparathyroïdisme avec exérèse, le 28 avril, de deux adénomes parathyroïdiens. Guérison de l'hyperparathyroïdisme. Mais la maladie ulcéreuse continue.

Le 7 octobre 1958, sécrétion gastrique nocturne de douze heures : 2.200 cm³ avec 164 mEq d'HCl libre.

Le 10 octobre 1958, gastrectomie des 2/3 et excision de *deux adénomes langerhansiens* bénins. En décembre 1958, 17-cétostéroïdes et 17-hydroxystéroïdes urinaux normaux.

La rechute ulcéreuse est rapide et, le 4 mars 1959, la malade est réhospitalisée. Une analyse de la sécrétion gastrique de douze heures est faite sans puis avec un parasymphaticolytique : il y a une chute importante du volume sécrété et de l'acidité, résultat paradoxal en cas de tumeur ulcérogène du pancréas. Le 13 mars, on trouve à la radio une selle turcique élargie et on pense à la possibilité d'une tumeur hypophysaire. Les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes urinaires sont toujours dans les limites du normal.

En mai 1959, hématémèse.

En octobre 1959, à la radio, il semble y avoir de multiples ulcérations de la zone de gastro-jéjunostomie. Paradoxalement, la sécrétion gastrique paraît très réduite en volume et sans acidité libre. Les 17-cétostéroïdes sont toujours normaux, mais les 17-hydroxystéroïdes sont augmentés : 16,93 et 16,28 mg/24 heures. En novembre 1959, de nouvelles explorations font éliminer une tumeur hypophysaire. En décembre 1959, laparotomie : intervention complexe associant pancréatectomie quasi totale (fragment céphalique de 5 % environ) et gastrectomie totale.

On trouve, dans le pancréas, *douze adénomes langerhansiens* bénins et *deux adénomes ectopiques* dans la paroi duodénale du fragment réséqué.

Aucune manifestation d'hyperinsulinisme.

La convalescence est simple. Ni diarrhée, ni dumping-syndrome. Reprise pondérale. Pas de troubles de l'absorption des graisses. Il n'est pas parlé de diabète pancréatoprive.

Pas d'enquête familiale signalée.

Etude chez l'animal d'extraits salins de tissu tumoral frais.

B) Observations avec maladie ulcéreuse et diarrhée :

7 cas

L'observation n° 2, cas R.I., de WADDELL, LEONSINS et ZUIDEMA [234] et qui est probablement l'observation de MAYNARD et POINT [156] résumée dans le commentaire de leur publication, est particulièrement troublante.

Mais, malgré la diarrhée, l'hypersecrétion gastrique acide indiscutable, la diathèse ulcéreuse sévère et récidivante et l'absence d'hyperinsulinisme, *elle ne peut être retenue*, car le pancréas, dont le corps et la queue furent enlevés sans résultat (du moins sur l'évolutivité ulcéreuse), devait se révéler normal. Nous dirons cependant que l'examen du reliquat pancréatique céphalique, à l'autopsie de cette femme de quarante ans, paraît avoir été superficiel et doit laisser planer un doute quant à l'absence vraie de lésion insulaire ulcérogène... Il existait un adénome cortico-surrénal et une dysplasie hypophysaire au profit des cellules chromophobes ; l'hypothalamus paraissait normal.

La comparaison de ce cas avec celui que nous avons retenu sous le n° 37, a conduit WADDELL et coll. [234] à une conception pathogénique particulière de la maladie digestive et des lésions endocrines, excluant une liaison directe entre elles, et la nécessité de la lésion pancréatique à cellules non B.

Nous avons finalement retenu les observations suivantes :

• OBS. N° 76 — GORDON et OLIVETTI, 1947 [95], cas n° 1

Homme de vingt-six ans. Hospitalisé en juillet 1946 pour des troubles dyspeptiques douloureux ayant débuté en 1943 avec de la *diarrhée* et mis sur le compte d'un état névrotique.

Hématémèse, puis le 9 juillet 1946, perforation d'un *ulcère de l'œsophage* dans la plèvre. Nouvelle hémorragie digestive et décès le 3 août. On ne sait rien de la glycémie, mais il n'y a pas de phénomènes évocateurs d'hyperinsulinisme.

A l'autopsie, multiples perforations du 1/3 inférieur de l'œsophage. Trois ulcères duodénaux. Tumeur de la queue du pancréas (4,5/3,5 cm) + deux ganglions lymphatiques envahis. A l'histologie, *carcinome langerhansien* à petites cellules rondes dont le cytoplasme est basophile. En outre, adénomes multiples des cortico-surrénales.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 77 — ELLISON, 1956 [60], cas n° 3, C.H. (ZOLLINGER et Mc PHERSON, 1958 [252], cas n° 1)

Femme blanche de cinquante-sept ans. Vue en 1947 pour un syndrome douloureux épigastrique datant de 1937. En 1945, une gastro-entérostomie a été suivie d'une accalmie de six mois, puis les troubles ont récidivé, avec un amaigrissement de 14 kg. En outre, depuis 1940, diabète qui est équilibré par 25 unités d'I.P.Z. par vingt-quatre heures.

La sécrétion gastrique de douze heures donne 2.150 cm^3 avec 129 mEq d'HCl libre. A la radio, on discute une ulcère de la stomie et deux ulcérations duodénales.

En octobre 1947, laparotomie : ulcère duodénal ; vagotomie sous-diaphragmatique. De plus, nodule dur du corps du pancréas qui est biopsié. La sécrétion gastrique de douze heures donne après vagotomie 570 cm^3 et 55,8 mEq d'HCl libre.

Comme la biopsie a conclu à un carcinome exocrine de pancréas, on réintervient trois semaines plus tard : pancréatectomie corporéo-caudale qui enlève la zone tumorale.

La sécrétion gastrique de douze heures donne alors moins de 100 cm^3 et il n'y a plus d'HCl libre.

Après une accalmie de six mois, les douleurs réapparaissent avec des épisodes de *diarrhée*. Hospitalisation en 1949. Pas d'ulcère décelé. Pas d'HCl libre dans la sécrétion gastrique post-histaminique. On craint une récurrence du carcinome pancréatique.

En 1951, décès en coma neurologique.

A l'autopsie, pas d'ulcère en évolutivité. Foie truffé de nodules métastatiques. Une nouvelle étude des coupes de la tumeur pancréatique, confrontées avec celles des métastases, fait conclure non plus à un carcinome exocrine mais à un *carcinome langerhansien à cellules non B*.

En outre, adénome basophile de l'hypophyse.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 78 — DONALDSON, Vom EIGEN et DWIGHT, 1957 [45], cas R.D. (SCHLAEGER, LE MAY et WERMER, 1960 [205], cas n° 5)

Homme de trente-cinq ans. En 1943, colique néphrétique avec émission d'un calcul. Depuis 1952, *épisodes diarrhéiques* avec huit à dix selles par jour. Aggravation vers juillet 1953 avec douleurs hypogastriques, vomissements et surtout amaigrissement.

Vu par les auteurs en mai 1954. Le lavement baryté, la rectoscopie, la recherche de sang, de germes et de parasites dans les selles sont négatifs. Il n'y a pas de stéatorrhée, pas de troubles électrolytiques, pas de troubles glycémiques. Sur les clichés, hypertrophie des plis gastriques (gastrosopie : gastrite hypertrophique) et

duodéno-jéjunaux. Hypersécrétion gastrique acide (en deux heures, 600 cm³ titrant 134 unités cliniques d'acidité libre) qu'on pense responsable de la diarrhée. Une aspiration gastrique de quarante-huit heures entraîne effectivement une amélioration de celle-ci, mais précipite le malade en alcalose hypochlorémique avec tétanie. Un tubage duodénal montre un pH normal avec une sécrétion pancréatique exocrine satisfaisante. Le taux d'uropepsine atteint 39.720 unités/24 heures. Devant la persistance des troubles, de l'hypersécrétion gastrique acide (à plusieurs reprises, plus de 9 litres/24 heures titrant 150 unités cliniques d'acidité libre), les remaniements muqueux du duodénum et du jéjunum à la radio, on tente de stopper l'hypersécrétion par une irradiation gastrique de 1.500 r, sans succès, en novembre 1955. En septembre 1956, se produit un syndrome perforatif avec méloëna. On trouve un *ulcère jéjunal* perforé à 15 cm de l'angle de Treitz et des ganglions dans le mésentère. On rèsèque l'anse : il y a en fait trois autres ulcères. Les suites sont catastrophiques avec hémorragies digestives, persistance de l'hypersécrétion qui atteint 11 litres/24 heures à la concentration de 54 unités cliniques d'acidité totale, et troubles électrolytiques dominés par la chute de la réserve alcaline, l'hypochlorémie et l'hypokaliémie. Décès au huitième jour.

A l'autopsie, multiples ulcères bénins du cardia, du fundus, de l'antra, de D1 et D2. Hypertrophie et hyperhémie des muqueuses gastro-duodéno-jéjunales. Deux masses tumorales encapsulées du pancréas (tête et queue) : il s'agit de *tumeurs langerhansiennes* dont les cellules ne contiennent pas de granules spécifiques. Dans la paroi de D2, on trouve une tumeur identique. Un ganglion péri-pancréatique est envahi. Il s'agit d'un *carcinome langerhansien à cellules non B*. Hyperplasie corticale des surrénales. Tumeur chromophobe anté-hypophysaire. Légère néphrocalcinose ; les parathyroïdes ne semblent pas avoir été examinées.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 79 — FISHER et FLANDREAU, 1957 [69], cas J.E.R. (WEBER, LEWIS et HEASLEY, 1959 [235], cas n° 1)

Homme blanc de trente-sept ans. Deux ans auparavant, crises de coliques néphrétiques. Depuis plusieurs mois, *diarrhée* (trois à quatre selles graisseuses par jour), ainsi que des épisodes douloureux épigastriques avec méloëna. Amaigrissement de 13 kg.

Vu par les auteurs. Sur le plan biologique, état para-diabétique, hypokaliémie, hypercalcémie, hypophosphorémie, hypoprotidémie. Présence de graisses dans les selles et d'HCl libre dans un échantillon de suc gastrique. A la radio, gros plis duodéno-jéjunaux. Les douleurs ne cèdent pas au traitement anti-ulcéreux. Sur la base des signes entériques et devant l'absence d'ulcère radiologique, A.C.T.H. pendant douze jours ; mais apparition d'un syndrome occlusif et laparotomie. Il y a trois ulcères (D2, D4, J1) et un pancréas nodulaire tumoral. Duodéno-pancréatectomie totale, splénectomie et gastrectomie subtotale. L'examen des pièces montre les trois ulcères. Le pancréas est le siège d'une pancréatite fibreuse lithiasique. Mais surtout il y a des tumeurs langerhansiennes (une dans la tête, plusieurs dans le corps et la queue dont certaines kystiques) qui paraissent s'être développées aux

dépens des cellules A. Un ganglion péri-pancréatique est envahi. Il s'agit d'un *carcinome*. Il y a une tumeur identique sur hétérotopie pancréatique duodénale.

A noter qu'une substance type glycogène a pu être mise en évidence dans le sérum du malade.

Au douzième jour, abdomen aigu : déhiscence de l'anastomose cholédoco-jéjunale, cholécystite gangréneuse, cholécystectomie.

Mais le diabète pancréatoprive est instable, difficile à équilibrer et, à la troisième semaine, décès en coma hypoglycémique irréversible.

A l'autopsie, péritonite. Pas d'ulcère. Pas de métastases ganglionnaires ni viscérales. Hyperplasie nodulaire des parathyroïdes et des cortico-surrénales. Hyperplasie basophile et amphophile hypophysaire. Atrophie testiculaire. Néphrocalcinose.

Enquête familiale positive : un frère, même histoire (cf. n° 81). Une sœur, adénome parathyroïdien.

• OBS. N° 80 — Mc KENZIE, NORVELL, MATHEWS et SHNITKA.
1958 [148], cas n° 2, B.R. (GRAY, 1960 [100])

Femme de cinquante-quatre ans. Depuis 1951, *épisodes diarrhéiques* récidivants, douleurs abdominales, vomissements, amaigrissement de 9 kg. En 1954, l'étude de la sécrétion gastrique montre 120 mEq/l d'acidité libre dans l'échantillon à jeun et 136 mEq/l après stimulation alcoolique. Tests glucidiques normaux.

En mai 1955, excision d'un *ulcère jéjunal* perforé et de nodules néoplasiques du foie. Il s'agit de métastases d'un *carcinome* indéterminé. Six mois plus tard, en novembre 1955, excision d'un nouvel *ulcère jéjunal* perforé. Radiothérapie gastrique.

C'est alors que les auteurs ont connaissance du travail de ZOLLINGER et ELLISON et décident une exploration complète. En février 1957, laparotomie : tumeur multinodulaire de la queue et de la majeure partie du corps du pancréas qui sont réséqués. Il s'agit d'un *carcinome langerhansien à cellules non insulino-gènes*. Mais en novembre 1957, nouvel *ulcère jéjunal*. Gastrectomie subtotale + vagotomie + exérèse de tous les nodules métastatiques décelables. Ces nodules ne contenaient pas d'insuline.

Dès lors, le suc gastrique est achlorhydrique.

En juin 1959, la malade est hospitalisée pour un syndrome de Cushing typique : l'excrétion des 17-cétostéroïdes est à 38 mg/24 heures et celle des 17-hydroxycorticoïdes à 41 mg/24 heures. Le 23 juin 1959, une surrénalectomie bilatérale est faite pour hyperplasie cortico-surrénale. Les deux surrénales sont hyperplasiques, la droite plus grosse que la gauche. Elles ne sont pas le siège de tumeurs, bien que des métastases aient été notées dans le pédicule rénal et des ganglions. Histologiquement, hypertrophie et hyperplasie des zones fasciculées et réticulées.

A noter qu'à cette époque, soit deux ans environ après les exérèses tumorales carcinomateuses langerhansiennes, il n'y a pas eu de récurrence ulcéreuse.

Pas d'enquête familiale signalée.

- OBS. N° 81 — FISHER et HICKS, 1960 [70], cas T.R. (WEBER, LEWIS et HEASLEY, 1960 [235], cas n° 2)

Homme blanc de trente-deux ans. Hospitalisé pour *diarrhée*, douleurs abdominales et vomissements évoluant depuis un mois au moins. Amaigrissement de 11 kg en six mois. Echec des traitements symptomatiques. Tableau clinique bâtarde avec défense de la F.I.D., état subfébrile, hyperleucocytose. Les électrolytes sont normaux, la calcémie à 110 mg. L'aspiration gastrique de vingt-quatre heures ramène 4.590 cm³ avec une concentration en HCl de 86 mEq/l. La radio montrant un pneumo-péritoine, intervention : péritonite, *ulcère perforé du duodénum*. Suture. Dans les suites, hématomé, réintervention : vagotomie + gastrectomie 50 %. La pièce opératoire montre une muqueuse gastro-duodénale hyperhémique. On trouve un nodule duodénal interprété comme une tumeur carcinoïde. Il n'y a pas d'ulcère. Nouvelle hématomé, réintervention et résection de l'anastomose gastro-jéjunale, nouvelle gastrectomie et pancréatectomie caudale. La pièce opératoire montre un ulcère jéjunal. Dans la queue du pancréas, nodule de 4 cm de diamètre qui est un *adénome langerhansien à cellules A*.

Deux semaines après cette intervention, décès par broncho-pneumonie.

A l'autopsie, gros ulcère de D1. Pancréas d'aspect normal. Hyperplasie nodulaire des cortico-surrénales. Hyperplasie nodulaire des parathyroïdes. Hyperplasie amphophile et basophile de l'anté-hypophyse. Atrophie testiculaire.

A noter la recherche négative d'une substance type glucagon dans le sérum.

Enquête familiale positive : un frère, même histoire (cf. n° 79); une sœur, adénome des parathyroïdes.

- OBS. N° 82 — SANCHEZ et SOMMERS, 1960 [202], cas C.M.

Homme. Depuis 1924, cardiopathie. Depuis 1949, *syndrome ulcéreux avec mélaena*. En 1950, gastrectomie subtotale + cholécystectomie. Vu par les auteurs le 30 mars 1951 pour persistance des douleurs et amaigrissement de près de 30 kg. A la radio, gastrite, jéjunite et deux ulcères jéjunaux. A l'intervention, important moignon gastrique sans reliquat antral; présence de deux masses inflammatoires, l'une voisine de la gastro-entérostomie liée à la perforation d'un ulcère jéjunal, l'autre dans l'hypochondre droit, abcès englobant trois anses grêles, le duodénum. Recoupe gastrique de 15 cm, exérèse du segment jéjunal pathologique, nouvelle gastro-entérostomie et drainage de l'abcès. Sur les pièces d'exérèse, on trouve une gastrite et six ulcères jéjunaux. Sédation totale de deux mois. Puis reprise des douleurs malgré le traitement médical et décompensation de la cardiopathie. Réhospitalisation le 26 février 1952 : mélaena occulte, glycémie normale. A la radio, deux ulcères de la petite courbure du moignon et un du jéjunum. Etude de la sécrétion gastrique : à jeun, 305 cm³ et 3,1 mEq/heure d'HCl libre; après excitant, 228 cm³ et 6,53 mEq/heure d'HCl libre. On fait une vagotomie trans-thoracique. Il semble y avoir une diminution de la sécrétion, mais avec présence d'acidité libre (195 cm³ et 2,03 mEq/heure d'HCl libre).

Amélioration pendant trois mois, puis manifestations intestinales avec *selles moussues*. Hospitalisation le 6 août 1952 ; un seul examen trouve une stéatorrhée ; glycosurie intermittente avec courbe d'hyperglycémie de type para-diabétique ; hypokaliémie (1,7 mEq/l).

A la radio, un ulcère gastrique et un ulcère jéjunale. Etude de la sécrétion gastrique : à jeun, 96 cm³ et 2,15 mEq/heure d'HCl libre ; après excitant, 122 cm³ et 1,48 mEq/heure ; deuxième heure après insuline, 127 cm³ et 4,6 mEq/heure d'HCl libre. Le 10 septembre 1952, vagotomie abdominale.

Nouvelle hospitalisation quinze jours plus tard pour infection urinaire et phénomènes septicémiques avec ictère qu'on traite vainement par de multiples antibiotiques jusqu'au 30 mars 1953 où le malade est à nouveau hospitalisé pour des douleurs de l'hypochondre droit. Survenue d'une douleur de l'hypochondre gauche répondant à une perforation, puis hémorragie digestive massive. Décès malgré le drainage d'un abcès sous-phrénique gauche.

Principales constatations anatomo-pathologiques :

— Première gastrectomie : ulcère gastrique térébrant.

— Deuxième gastrectomie-jéjunectomie : abondance extrême des cellules pariétales et ulcères jéjunaux.

A l'autopsie : péritonite + abcès sous-phréniques droit et gauche. Ulcère perforé de l'anastomose gastro-jéjunale, ulcère de l'anse jéjunale afférente, ulcère du cardia, multiples ulcères superficiels des quatre derniers centimètres de l'œsophage. *Tumeur pancréatique* de 2 cm du corps avec métastases hépatiques : il s'agit d'une tumeur mixte avec cellules du type de celles des canaux pancréatiques et cellules langerhansiennes dont certaines ont des caractères tinctoriaux A. Outre ce carcinome, une hypertrophie des cortico-surrénales, un adénome éosinophile de l'hypophyse.

Enquête familiale : un frère, ulcère gastrique.

C) Observations avec diarrhée sans maladie ulcéreuse :

3 cas

- OBS. N° 83 — MOLDAWER, NARDI et RAKER, 1954 [160], cas n° 4, M.S. (Case records of the Massachusetts G.H., 1954 [29], n° 40.081)

Femme de cinquante-sept ans. Hospitalisée en octobre 1952 pour une *diarrhée* évoluant depuis 1948, un amaigrissement de 24 kg et une ostéomalacie apparue en 1951.

Œdème des chevilles. Calcémie : 95 mg. Phosphorémie : 15 mg. Phosphatase alcaline : 7,1 unités Bodansky. Réserve alcaline : 19 mEq/l. Protidémie totale : 67 g %. Calciurie : 292 mg/24 heures. L'examen radiologique du grêle ne montre que des troubles moteurs. Un seul examen des selles montre une stéatorrhée.

Echec du traitement médical qui vise à guérir l'acidose et la diarrhée. Néanmoins, état satisfaisant jusqu'en juillet 1953 où, au décours d'une infection respiratoire, décès inopiné, sans doute par hypokaliémie.

A l'autopsie, aucune anomalie gastro-intestinale en dehors d'images histologiques d'hypersécrétion. Un adénome parathyroïdien de 1 mm. Un adénome thyroïdien. Pas d'adénome hypophysaire, mais augmentation des granules basophiles. Un adénome *langerhansien* de 7 cm entièrement composé de cellules A (expérimentalement, pas d'activité hypoglycémiante). Vacuolisation des tubes rénaux.

Pas d'enquête familiale signalée.

• OBS. N° 84 — ROSENBERG, 1956 [194]

Femme de quarante ans. Hospitalisée en août 1954 pour une maladie de Cushing typique dont les premières manifestations datent de un mois. Il existe aussi une *diarrhée* aqueuse récemment majorée (quatre selles quotidiennes). Parmi les explorations biologiques, noter l'état para-diabétique, l'hypokaliémie, l'augmentation massive des 17-cétostéroïdes urinaires.

Le 13 septembre 1954, laparotomie exploratrice : les surrénales paraissent macroscopiquement normales ; par contre, il y a une *tumeur du corps du pancréas qui est excisée*.

Mais le 18 septembre 1954, décès dû à une pancréatite aiguë post-opératoire.

A l'autopsie, toutes les glandes endocrines ne sont pas examinées, en particulier l'hypophyse. Il y a une hyperplasie bilatérale cortico-surrénale touchant surtout la zone fasciculée. Il y a des métastases hépatiques de même type histologique que la tumeur pancréatique : *carcinome langerhansien*.

Enquête familiale négative.

• OBS. N° 85 — VERNER et MORRISSON, 1958 [232], cas n° 1

Homme noir de soixante-sept ans. Depuis juin 1956, *diarrhée* avec crampes abdominales. Aggravation fin 1956 avec cinq à six selles quotidiennes, amaigrissement important.

Vu par les auteurs en mars 1957. Contrôles radiologiques digestifs négatifs, pas de stéatorrhée, hypokaliémie (2,6 mEq/l), glycémie à 0,85 g₁₀₀, calcémie : 90 mg, phosphorémie : 26 mg. Aggravation progressive, surtout après cure de hernie inguinale et, en avril 1957, décès. Hypokaliémie à 2,4 mEq/l.

A l'autopsie, aucun ulcère digestif. Adénome *langerhansien* de 4/4/3 cm du corps du pancréas. Avec la coloration hématoxyline-phloxine à l'alun de chrome de Gomori, les cellules tumorales ont un cytoplasme rose pourpre sans granules. Avec la coloration de Mallory-Heidenhain, ce cytoplasme est pourpre.

Petit adénome chromophobe de l'anté-hypophyse. Les surrénales, la thyroïde et les parathyroïdes sont normales. Vacuolisation des tubes rénaux.

Enquête familiale négative.

D) Syndrome de Zollinger-Ellison et hyperinsulinisme : 2 cas Hyperinsulinisme et ulcère, voire diarrhée

Comme le laisse entendre ELLISON dans la discussion de [60], l'hyperinsulinisme et le syndrome de Zollinger-Ellison ne sont pas incompatibles, la présence d'une prolifération langerhansienne B n'excluant pas pour autant une prolifération non B associée.

C'est ainsi que dans l'observation de MOYER et BERNARD (cf. n° 10) où existe une hypoglycémie, *toutefois sans hyperinsulinisme clinique*, le carcinome langerhansien ulcérogène contient quelques cellules B et répond à une tumeur mixte.

Mais ici nous ne voulons envisager que les observations comportant une hypoglycémie certaine, *confirmée* par plusieurs examens et *par l'existence d'accidents cliniques d'hyperinsulinisme*.

Dans ce cadre, 2 observations témoignent indiscutablement de la présence possible, chez un même sujet, des deux types de lésions insulaires : à cellules B et à cellules non B.

La première, cas F.S. de WERMER [236], retenue par ELLISON [60], nous paraît récusée à tort par DONALDSON, Vom EIGEN et DWIGHT [45].

La deuxième, cas N.W. d'EISEMAN et MAYNARD [58], est encore plus convaincante.

- OBS. N° 86 — WERMER, 1954 [236], cas F. S. (SCHLAEGER, LE MAY et WERMER, 1960 [205], cas n° 4)

Femme de trente-quatre ans. Aménorrhée secondaire à vingt et un ans. Apparition d'une obésité. A vingt-sept ans, radiothérapie pour tumeur hypophysaire responsable d'une acromégalie. Vers décembre 1949, *manifestations d'hypoglycémie* qui vont s'aggravant (glycémie : 0,32 g %). En outre, depuis des années, périodes de vomissements, mais pas de syndrome douloureux et radios négatives.

L'examen retrouve l'acromégalie, les modifications de la selle turque et des signes oculaires. La glycémie est à 0,51 g %, mais il y a aussi une hypercalcémie (120 mg/l) et une hypophosphorémie (27 mg/l). On porte le diagnostic d'adénome éosinophile de l'hypophyse et d'adénomatose langerhansienne et des parathyroïdes. Le 10 mai 1951, *pancréatectomie subtotale*. Il y a une tumeur de 4 cm et quatre nodules en profondeur décelables macroscopiquement. Treize autres sont retrouvés à l'histologie. Il s'agit d'*adénomes langerhansiens*. Avec la coloration de Gomori, les cellules ont un cytoplasme gris-vert contenant de fins granules roses et un noyau rouge avec des granules rouges.

Dans les suites opératoires, importante hémorragie digestive. *Les glycémies sont normales*.

En septembre 1951, douleurs et masse épigastrique. Diagnostic d'*ulcère de la petite courbure gastrique* et de faux kyste du pancréas. L'exacerbation des douleurs avec hémorragie digestive fait intervenir le 31 octobre 1951 : gastrectomie subtotale type Billroth II et exérèse partielle du faux kyste. Dans le segment duodénal enlevé, il y a *trois petits adénomes langerhansiens ectopiques*.

Nouvel hospitalisation un mois plus tard pour un syndrome abdominal aigu avec saignement. Le 5 décembre 1951, on trouve un ulcère perforé de la partie haute de la paroi antérieure du moignon et une péritonite plastique généralisée ; on obture la perforation. Décès un mois plus tard. A l'autopsie, tumeur mixte de l'hypophyse (adénome à cellules éosinophiles et chromophobes). Hyperplasie adénomateuse des quatre parathyroïdes. Un adénome thyroïdien. Un adénome de la cortico-surrénale gauche. Néphro-calcinose. En outre [205], ulcère duodénal et *adénomes langerhansiens* dans le pancréas résiduel.

Signalons que WERMER (in [158]) a insisté sur le fait que les lésions insulaires sont bénignes et non des carcinomes, comme le dit ELLISON [60].

Enquête familiale positive : trois de ses six sœurs ont une maladie poly-endocrine et une maladie ulcéreuse : le père a lui aussi un syndrome de Zollinger-Ellison.

• OBS. N° 87 — EISEMAN et MAYNARD, 1956 [58], cas N.W.

Homme blanc de trente-neuf ans. *Manifestations d'hyperinsulinisme* en juillet 1942. *Exérèse de trois adénomes* bénins insulino-sécréteurs du corps et de la queue du pancréas, le 9 septembre 1942. *Guérison*.

En décembre 1942, suspicion radiologique d'un adénome de l'anté-hypophyse. Radiothérapie pendant quatre semaines.

A la même époque, soit trois mois après l'ablation des adénomes du pancréas et alors que les tests glycémiques sont redevenus normaux, début d'un syndrome ulcéreux. A la radio, *ulcère de D1*.

En février 1943, perforation traitée par aspiration.

Malgré le traitement médical, les manifestations douloureuses persistent. Trois hémorragies digestives. A la radio, l'ulcère se complique de sténose.

C'est alors qu'en mars 1944, on opère le malade d'un adénome parathyroïdien diagnostiqué sur un syndrome biologique typique au terme d'un passé de lithiase urinaire qui avait déjà fait intervenir cinq fois. Calcémie et phosphorémie reviennent à la normale.

Léger mieux digestif, quoique l'ulcère continue à se manifester : douleurs, vomissements, hémorragies.

En février 1947, gastrectomie subtotale (75 %), Billroth II.

Deux semaines plus tard, ulcère jéjunale en aval de la gastro-jéjunostomie.

En mai 1947, vagotomie transthoracique.

Pendant huit ans, tout se résume à quelques poussées douloureuses modérées.

Vu par les auteurs le 13 janvier 1955 pour anémie. A la radio, ulcère de la petite courbure du moignon et compression extrinsèque de la grande courbure.

Les antécédents font contrôler les tests glycémiques, la calcémie, la phosphorémie, les phosphatases qui s'inscrivent dans les limites du normal. Il n'y a pas d'hypersecrétion ni d'hyperacidité gastrique.

Le 25 février 1955, une hémorragie massive force à intervenir. Recoupe du moignon enlevant l'ulcère. La gastrectomie atteint 90 %. Un volumineux kyste du pancréas est drainé dans le moignon.

En avril 1955, s'extériorise un méloœna dont on ne peut trouver la cause, mais qui se prolonge et nécessite des transfusions régulières.

Le 12 mai 1955, instruits des cas observés par ZOLLINGER et ELLISON, les auteurs décident une exploratrice. Ulcère jéjunal en aval de la gastro-jéjunostomie. Gastrectomie totale, splénectomie, résection du corps et de la queue du pancréas.

Pas de saignement ni d'ulcère dans les cinq mois qui ont suivi cette intervention.

Dans le pancréas réséqué, les coupes mettent en évidence une prolifération anarchique d'origine langerhansienne interprétée comme un adénocarcinome. Certaines cellules se rapprochent des cellules A (notons qu'il n'y avait pas d'anomalie électrophorétique type glucagon), d'autres sont d'un type indéterminé.

Pas d'enquête familiale signalée.

On doit remarquer cependant que, dans ces deux observations, l'hyperinsulinisme et sa guérison ont précédé les manifestations ulcéreuses et qu'il n'y a pas « co-évolution » des deux états morbides ; ceci oriente évidemment l'interprétation cytologique des lésions langerhansiennes trouvées en seconde main, quand elle n'est pas précisée (cf. n° 86).

Lorsqu'il y a coexistence vraie de l'ulcère et de l'hyperinsulinisme endogène, ce qui d'ailleurs serait peu fréquent [117, 222, 250], la certitude d'une lésion mixte, B et non B, ou d'une tumeur ulcérogène non B associée, ne peut venir que d'une étude histo-pathologique très précise de la pièce.

Malheureusement, il faut bien reconnaître que celle-ci est délicate et souvent décevante et que de telles précisions sont rarement données dans les publications où l'histologie paraît s'être limitée à reconnaître l'origine langerhansienne et la nature, bénigne ou maligne, de la tumeur, même depuis que ZOLLINGER et ELLISON ont attiré l'attention sur les tumeurs insulaires ulcérogènes et leur type cytologique particulier.

De ce fait, nous avons préféré ne pas retenir certaines observations où, à côté de la lésion insulino-sécrétrice, la lésion à cellules non B n'est que probable, l'allure évolutive très particulière et sévère de la maladie ulcéreuse étant le seul argument convaincant.

C'est ainsi que nous avons suivi DONALDSON et coll. [45] quand ils récuse l'observation de CUNNINGHAM, HAWE et EVANS [39] retenue par ELLISON [60], bien que l'histoire clinique soit très évocatrice du syndrome. Mais rien dans la description histo-pathologique

des tumeurs insulaires ne permet l'affirmation, et l'interprétation qu'en donne ELLISON qui individualise une tumeur à cellules B sur les quatre trouvées (trois seraient donc ulcérogènes), paraît tendancieuse. Cette observation concerne un homme de quarante-deux ans qui voit évoluer d'abord un hyperinsulinisme auquel s'ajoute secondairement une maladie ulcéreuse avec ulcus duodénal et hyperacidité gastrique (?). Des hémorragies conduisent à la gastrectomie, mais vingt jours plus tard le malade perfore un ulcère peptique qu'on suture et il meurt peu après. A l'autopsie, on trouve quatre tumeurs du pancréas, toutes de même type cellulaire : adénome langerhansien à malignité potentielle ; l'hypophyse et la thyroïde paraissent normales, mais il y a une hyperplasie adénomateuse des cortico-surrénales. L'enquête familiale est négative.

Notre attitude sera la même vis-à-vis du cas J.P.L. de MATHIS, CAROLI et PLATTEBORSE [155] exposé lors du colloque du 8 mars 1958 à l'Hôpital Saint-Antoine, et qui fut l'occasion du premier travail français en date consacré au syndrome de Zollinger-Ellison. C'est, chez un homme de trente-quatre ans, de famille diabétique et dont le frère est atteint de la même maladie ulcéreuse mortelle, la coexistence d'un ulcère bulbaire et d'une hypoglycémie. Les douleurs forcent à intervenir : on ne peut faire qu'une gastro-entérostomie, mais on enlève en même temps une tumeur insulaire maligne du pancréas. Les suites sont compliquées par des accidents d'hyperinsulinisme et un abcès sous-phrénique. Le malade meurt d'hémorragie digestive.

Mais ces premières observations nous ont incité à faire une étude plus approfondie de la littérature consacrée aux lésions langerhansiennes en général et à l'hyperinsulinisme en particulier, recherchant d'autres cas d'association avec une maladie ulcéreuse [5, 8, 9, 20, 23, 25, 28, 56, 72, 74, 79, 82, 83, 92, 105, 113, 117, 120, 127, 130, 139, 139 bis, 141, 142, 144, 160, 161, 164, 178, 186, 190, 191, 193, 205, 208, 212, 213, 217, 218, 222, 229, 230, 236, 237, 238, 240, 247, 258].

Comme ordre de grandeur, on peut considérer qu'il y a là un matériel de plus de 600 observations, malgré quoi notre enquête s'est révélée peu fructueuse.

Nous ne reviendrons pas sur l'un des cas de Mc CORMACK et coll. [144] qui comporte un hyperinsulinisme et qui est signalé comme ulcéreux (?) par MURPHY et coll. [164].

Nous ne sommes pas d'accord non plus avec ces auteurs [164] quand ils retiennent un ulcère peptique de l'œsophage dans le cas n° 2 de FRIEDMAN [82] où l'auteur décrit en fait une œsophagite nécrotique pseudo-membraneuse.

Nous ne retiendrons pas non plus les observations suivantes où l'origine langerhansienne de l'hypoglycémie ne peut être certifiée, soit que le pancréas n'ait pas été examiné, soit qu'il ait été considéré comme normal :

- Observation de FOLEY et coll. [72] qui concerne un homme de vingt-huit ans avec hypoglycémie sans hyperinsulinisme clinique, ulcère duodénal et adénome chromophobe antéhypophysaire.
- Deux observations de FURBETTA et SANTUCCI [83] qui concernent des hommes de la trentaine avec acromégalie, hypoglycémie sans hyperinsulinisme clinique et ulcère duodénal.
- Observations n^{os} 3 et 4 d'UNDERDHAL et coll. [230] qui concernent respectivement une femme de cinquante ans et un homme de trente-six ans avec hyperinsulinisme clinique, associé à un hyperparathyroïdisme et précesseur d'une maladie ulcéreuse bulbaire, d'allure familiale dans les deux cas.

Dans d'autres observations, si la lésion langerhansienne insulino-sécrétrice est prouvée, il n'y a pas évolution simultanée de la maladie ulcéreuse qui, par ailleurs, n'évoque en rien le syndrome de Zollinger-Ellison :

- Observation de WILDER et coll. [240] où c'est dans les antécédents du malade, homme de quarante ans, qu'on retrouve une gastro-entérostomie pour ulcère, *bien avant* l'extériorisation clinique de l'hyperinsulinisme liée à un carcinome langerhansien avec métastases.
- Observation de SHELBURNE et Mc LAUGHLIN [112] où, s'il existe bien un ulcère duodénal, on ignore tout de sa chronologie exacte par rapport à l'hyperinsulinisme guéri par exérèse de trois adénomes bêta, associés d'ailleurs à des adénomes parathyroïdien et hypophysaire successivement traités.
- Observation W.B. de WERMER [236, 258] où l'ulcère duodénal apparaît *onze ans* après une pancréatectomie subtotale qui a enlevé neuf adénomes langerhansiens et guéri définitivement l'hyperinsulinisme de la malade, soupçonnée par ailleurs de tumeur hypophysaire et d'hyperparathyroïdisme et dont trois sœurs sur six ont une maladie polyendocrine avec ulcère et le père un syndrome de Zollinger-Ellison.
- Observation n^o 3 de WHIPPLE [237, 238, 79] où, chez un homme de vingt-huit ans, l'ulcère se révèle par une complication mortelle *deux ans* après la guérison confirmée d'un hyperinsulinisme.

Finalement, nous n'avons trouvé que 5 observations où l'évolution de l'hyperinsulinisme et de la maladie ulcéreuse est concomitante, et 1 cas où il y a association hyperinsulinisme et stéatorrhée :

- Cas P.C. de JANOWITZ et CROHN [117] : chez une femme de trente-cinq ans, évoluent ulcère duodénal et accidents d'hyperinsulinisme ; leur guérison par exérèse d'un adénome insulaire ne change en rien l'évolution de la maladie ulcéreuse, d'ailleurs peu sévère.
- Cas F.I. de BAUMGARTNER et REYNOLDS [8, 9] : chez une femme de cinquante-neuf ans, un hyperinsulinisme, lié à des métastases d'un carcinome langerhansien précédemment enlevé, s'associe à un ulcère bulbaire dont la perforation paraît liée au traitement intensif par l'A.C.T.H. que nécessitait à titre palliatif l'hypoglycémie.
- Cas de WULFF [247] : chez un homme de vingt-sept ans, diathèse ulcéreuse récidivante, motivant des résections gastriques itératives et une vagotomie, tandis que l'exérèse de deux tumeurs langerhansiennes guérit l'hypoglycémie.
- Cas C.P. de WERMER [236] (cas n° 2 in [205]) : chez une femme de cinquante et un ans, antérieurement traitée pour adénome chromophile hypophysaire, évolution à la fois successive et concomitante d'accidents hypoglycémiques, d'un ulcère bulbaire, puis d'une diarrhée sévère : gastrectomie avec vagotomie et exérèse de la queue du pancréas qui contient un adénome et un carcinome langerhansiens. La diarrhée disparaît. Trois sœurs de la malade ont une maladie polyendocrine avec ulcère et, le père, un syndrome de Zollinger-Ellison.
- Cas C.M. de Mc GREGOR [146] : chez une femme de quarante ans, évolution d'un hyperinsulinisme et d'un ulcère bulbaire traité par gastrectomie avec, quatre ans plus tard, ulcère peptique et fistule gastro-jéuno-colique traitée par excision. Dans le pancréas réséqué en même temps, plusieurs adénomes langerhansiens : guérison de l'hypoglycémie.
- Cas de SCUDAMORE, Mc CONAHEY et PRIESTLEY [208] : chez une femme de cinquante et un ans, évolution d'une sprue idiopathique et d'accidents d'hyperinsulinisme. L'exérèse d'un adénome langerhansien les fait cesser, mais la stéatorrhée ne cède qu'aux corticoïdes.

Ainsi, devant le petit nombre d'observations connues qui associent les deux états morbides, il s'avère manifeste que l'hyperinsulinisme endogène, par tumeur ou hyperplasie langerhansienne à cellules B, n'est pas ulcérogène.

D'ailleurs, la guérison de cet hyperinsulinisme ne modifie pas la maladie ulcéreuse concomitante.

STROM [222] pense, à juste titre croyons-nous, qu'il doit s'agir d'une coïncidence, d'une rencontre fortuite, la fréquence de la maladie ulcéreuse ne paraissant pas plus grande chez ces malades que dans le reste de la population.

Ces constatations sont paradoxales et difficiles à expliquer.

On connaît en effet l'action de l'hypoglycémie insulinique exogène sur la sécrétion gastrique, dont le test de Hollander est une application pratique. On connaît aussi son pouvoir ulcérogène chez l'animal (POTH et coll. [181, 182]). Inversement, il est classique de souligner le rôle protecteur qu'exercerait l'hyperglycémie diabétique vis-à-vis de l'ulcère [157]; encore que cette notion, confirmée par DOTEVALL [47] après étude de plus de 1.000 diabétiques, soit mise en doute par ELLISON [61*b*] sur des données d'autopsies [62]. Ce rôle protecteur irait de pair avec l'existence fréquente, chez les diabétiques, d'une sécrétion chlorhydrique faible, ce dont MARKS et coll. [149], utilisant le test à l'histamine de Kay, ne sont pas convaincus, tandis que MAYO et ENERSON [157] trouvent au contraire une augmentation de la sécrétion acide chez l'animal rendu diabétique par l'alloxane.

Dès lors, bien que WULFF [247, in 222] se demande, à propos de son malade et de sa maladie ulcéreuse particulièrement rebelle, si l'hyperinsulinisme n'aurait quand même pas un rôle aggravant dans cette association, nous pensons que la coexistence de telles diathèses ulcéreuses « malignes » avec l'hyperinsulinisme est plutôt le fait de lésions langerhansiennes mixtes ou multiples, à cellules B et à cellules non B.

C'est ce que suggère aussi Mc GREGOR à propos de son observation, mais sans en apporter non plus la preuve histologique [146].

C'est ce qui est vraisemblable dans l'observation C.P. de WERMER, d'autant que la diarrhée a cessé après le geste chirurgical comportant l'exérèse tumorale, contrairement au cas de SCUDAMORE et coll.

Nous aurions donc là trois autres observations à verser au crédit du syndrome de Zollinger-Ellison. Nous ne les retiendrons cependant pas, pour les mêmes raisons qui nous ont fait délaisser les observations de CUNNINGHAM et coll., et de MATHIS et coll.

En conclusion, et pour fermer la vaste parenthèse ouverte par ce chapitre, nous dirons qu'un syndrome de Zollinger-Ellison peut se cacher derrière un hyperinsulinisme. On doit y penser et donc rechercher aussi une lésion insulaire non B quand la maladie ulcéreuse est sévère, qu'il y a hypersécrétion gastrique acide, voire diarrhée, ou encore lorsqu'elle et l'hyperinsulinisme se trouvent associés à d'autres atteintes glandulaires (hyperparathyroïdisme par exemple) qui laissent présumer d'une adénomatose endocrine diffuse.

* *

Nous ne saurions terminer cette large revue des observations de la littérature sans signaler encore quelques cas très évocateurs, bien que nous ne puissions les retenir faute de confirmation de la lésion insulaire.

Ces cas ont été retrouvés essentiellement par l'analyse de publications consacrées aux ulcères « primitifs » du grêle [65, 147 et 110, 162, 201, 226].

- Cas J.G., de MACHELLA, RHOADS et HOBLER [147, 110], associant chez un homme de quarante-deux ans une maladie ulcéreuse sévère et récidivante, à localisation initiale jéjunale, et une hypersécrétion gastrique acide avec acidité du milieu duodéno-jéjunal ; la guérison n'est obtenue que par gastrectomie totale, avec un recul de neuf ans.
- Cas évoqué par POTH (183a) avec ulcères récidivants et persistance d'une hypersécrétion gastrique malgré une gastrectomie à 95 %.
- Cas de SAMPSEL et BARRY [201], associant chez une femme de quarante-trois ans une maladie ulcéreuse sévère et récidivante, à localisation initiale jéjunale, une hypersécrétion gastrique et une diarrhée.
- Cas n° 16 de MORLOCK, GOEHRS et DOCKERTY [162] avec, chez un homme de trente-six ans, une maladie ulcéreuse sévère et récidivante à localisations multiples et en particulier au jéjunum.
- Cas A.L., de MATHIS, CAROLI et PLATTEBORSE [155], associant chez un homme de trente ans une diarrhée et une maladie ulcéreuse sévère à localisations multiples et en particulier au jéjunum.

— Cas n° 2, P.S., de FARRAR, Mc BURNEY et SANDERS [66], associant chez une femme de cinquante-quatre ans une diarrhée et une maladie ulcéreuse sévère et récidivante.

* *

Finalement, en sachant que bien des observations que nous n'avons pas retenues sont probablement des cas authentiques du syndrome, nous nous trouvons à la tête de 87 observations où la lésion insulaire est confirmée ; s'y ajoutent nos 2 observations personnelles.

	<i>Forme ulcéreuse pure</i>	<i>Forme ulcéro- diarrhéique</i>	<i>Forme diarrhéique pure</i>	<i>Total</i>
Lésion langerhansienne non-sécrétrice d'insuline isolée sur le plan endocrine	31	19	9	59
Lésion langerhansienne non-sécrétrice d'insuline associée à d'autres lésions endocrines	20	7	3	30
<i>Total :</i>	51	26	12	89

COMMENTAIRES

MATERIEL D'ETUDE

Le matériel d'étude (89 cas dont 2 personnels) est constitué de :

— 47 hommes, soit 52,8 % ;

— 42 femmes, soit 47,2 % ;

dont les âges moyens et extrêmes (d'après 85 observations) sont :

	Age moyen	Âges extrêmes
Global	44,9	19-78
Hommes	45,2	25-78
Femmes	44,7	19-74

Ainsi on constate :

— une très faible prédominance masculine ;

— la constance de l'âge moyen dans la *cinquième décade* de la vie dans les deux sexes ;

— l'éventail des âges de la seconde à la huitième décade de la vie.

Comme le montre la répartition des cas en fonction de l'âge (*fig. 9*), c'est dans la quatrième décade qu'on trouve le plus grand nombre de cas et ceci est particulièrement sensible pour les cas masculins.

Nous n'avons pas trouvé de cas avant l'âge de dix-neuf ans, mais ELLISON [63a] donne comme âges extrêmes *quatorze* et *soixante-dix-huit* ans.

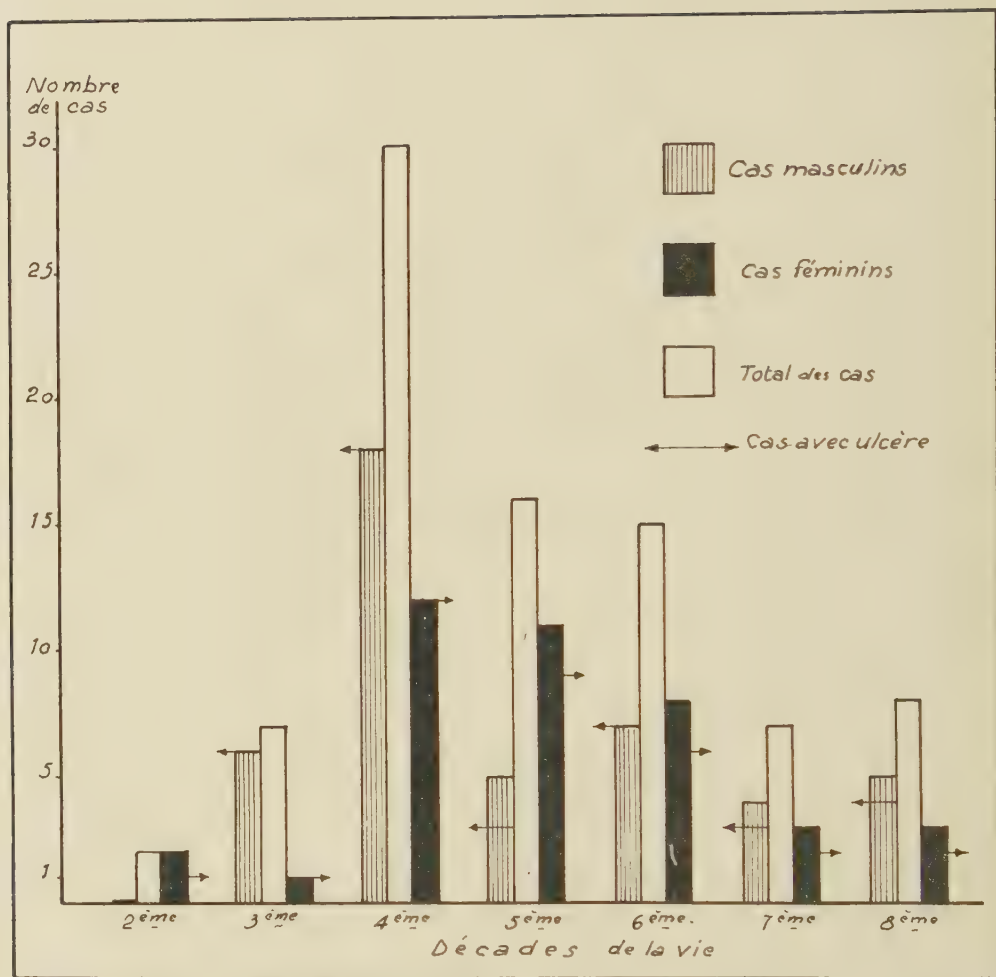


FIGURE 9

Répartition des observations
de Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON en fonction de l'âge

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le syndrome de Zollinger-Ellison est compris dans sa conception la plus large qui, sur le plan clinique, rend la lésion insulaire pancréatique à cellules non-bêta responsable :

- de formes ulcéreuses pures ;
- de formes ulcéro-diarrhéiques ;
- et de formes diarrhéiques pures.

La forme ulcéreuse pure est la plus fréquente (57,3 % des cas). Les formes ulcéro-diarrhéiques (29,3 % des cas) et diarrhéiques pures (13,5 % des cas) sont plus rares.

Globalement, l'ulcère existe dans 86,5 % des cas et la diarrhée seulement dans 42,7 %.

LA MALADIE ULCÉREUSE

Elle est étudiée à partir de 77 observations qui rassemblent aussi bien les formes ulcéreuses que les formes ulcéro-diarrhéiques.

Ce matériel est constitué de :

- 42 hommes, soit 54,7 % ;
- 35 femmes, soit 45,3 % ;

dont les âges moyens et extrêmes (d'après 74 observations) sont :

	<i>Age moyen</i>	<i>Âges extrêmes</i>
Global	43,7	19-78
Hommes	43,9	25-78
Femmes	43,6	19-72

Nous ne retrouvons pas la prédominance féminine signalée primitivement dans ces cas par ELLISON [60]. La prédominance masculine est cependant beaucoup moins accusée que dans la maladie ulcéreuse habituelle.

Une notion d'*ulcère familial* n'est notée que chez 10 malades, soit environ 13 % des cas, mais il n'est fait mention d'enquête familiale que dans 17 des 77 observations avec maladie ulcéreuse. Il s'agit de 6 hommes et 4 femmes avec les localisations ulcéreuses suivantes : 5 fois duodénale, 3 fois gastrique, 2 fois jéjunale. Les observations n^{os} 6, 60 et 86 concernent le père et deux filles ; l'endocrinopathie est aussi familiale ; deux autres filles ont à la fois une maladie ulcéreuse et des lésions endocrines, mais sans atteinte prouvée du pancréas insulaire non-bêta. Les observations n^{os} 79 et 81 concernent deux frères qui ont exactement la même histoire clinique, tandis qu'une sœur a un hyperparathyroïdisme. L'observation n^o 33 signale la maladie ulcéreuse chez le père et la mère, tandis qu'une sœur est suspecte d'hyperinsulinisme. L'observation n^o 59 signale la maladie ulcéreuse chez le père, tandis qu'il y a une possible hérédité endocrine chez les oncles et une sœur. Dans les observations n^{os} 67, 68 et 82, la maladie ulcéreuse touche respectivement le père, deux enfants et un frère. Dans les 7 cas confirmés où l'enquête est négative sur le plan ulcéreux, il convient de remarquer que la fille d'un malade (obs. n^o 39) est opérée d'un adénome langerhansien responsable d'hyperinsulinisme. « L'hérédité ulcéreuse » s'intrique donc manifestement avec une « hérédité endocrine », conception dont WERMER [236, 258] s'est fait le défenseur.

La localisation initiale de la maladie ulcéreuse, avant toute chirurgie, est précisée dans 69 observations :

- a) Elle est en *aval du pylore* dans 93 % des cas.
- b) Elle est de *siège atypique* dans 35 % des cas :
 - exceptionnellement œsophagien (obs. Chri... et n^o 76) ;
 - essentiellement sur la *fin du duodénum* (obs. n^{os} 29, 32, 42, 45, 69, 79) et les *premières anses jéjunales* (obs. n^{os} 11, 21, 33, 37, 38, 40, 43, 66, 72, 74, 78, 79, 80), *donc au delà de l'ampoule de Vater*.
- c) Enfin, elle est *multiple* dans 29 % des cas, et plus particulièrement quand le siège est atypique (obs. n^{os} 11, 29, 40, 45, 76, 78, 79) ; il est de fait d'ailleurs que le jéjunum est intéressé dans 46,1 % des localisations multiples, alors qu'il ne l'est que dans 6,1 % des localisations uniques.

Ces constatations sont très particulières et individualisent déjà la maladie ulcéreuse du syndrome de Zollinger-Ellison. Il convient de rappeler ici que, pour ZOLLINGER [31, 252, 253, 254, 255], *un ulcère primitif du jéjunum initial doit toujours faire craindre et rechercher*

une tumeur ulcérogène du pancréas, à plus forte raison s'il est itératif (obs. n^{os} 21, 33, 43, 80) et se manifeste par une perforation (obs. n^{os} 21, 43, 80).

Le type même des localisations initiales de cette maladie ulcéreuse nous paraît répondre parfaitement à l'hypersécrétion gastrique chlorhydro-peptique qu'on y observe. L'immense majorité des ulcères se présentent comme des *ulcères peptiques « de sortie »*, d'autant qu'on a pu contrôler l'existence d'une acidité dans le jéjunum initial, tandis que les rares cas d'ulcère du bas-œsophage vont de pair avec une *œsophagite peptique « par reflux »*.

L'anatomo-pathologie des ulcères est celle de l'ulcère de Cruveilhier ; mais à côté, on peut trouver des ulcérations muqueuses superficielles (obs. n^{os} 18, 30, 33, 37, 82 par exemple), des ulcères aigus. Dans nombre de cas et en particulier pour les ulcères peptiques post-opératoires, l'ulcère est particulièrement volumineux, térébrant, avec réaction inflammatoire intense des tissus avoisinants.

Sur les 77 observations avec maladie ulcéreuse, 73 voient son *extériorisation clinique*. Celle-ci est donc pratiquement constante. *Il n'y a que 4 cas où l'ulcère n'est qu'une découverte d'autopsie* (obs. n^{os} 17, 18, 37 et 62) :

— Dans un cas (obs. n^o 37), il s'agit d'une forme diarrhéique mortelle dont la tumeur échappe aux possibilités chirurgicales et, à la vérification, il y a plusieurs ulcérations jéjunales dont une perforée.

— Dans les trois autres cas, le décès relève de causes variées et totalement indépendantes du syndrome de Zollinger-Ellison (obs. n^o 17 : affection biliaire, 2 ulcères du bulbe ; obs. n^o 18 : accident vasculaire cérébral, ulcère bulbaire ; obs. n^o 62 : insuffisance cardiaque, ulcère de la P.C. gastrique). Deux cas seulement semblent témoigner d'une latence absolue de la maladie ulcéreuse (obs. n^o 17 et 62).

Même dans les observations où il y a association avec une diarrhée, la maladie ulcéreuse domine tôt ou tard la scène clinique, réserve faite bien entendu de l'observation n^o 37, et aussi des observations n^{os} 38, 44 et 45.

Dans les 73 observations où existent des manifestations cliniques, le *syndrome douloureux* est pratiquement constant, toujours intense et ne cède jamais complètement, sinon de façon très transitoire, aux moyens médicaux éprouvés. Souvent même, comme dans l'observation Car..., c'est sous traitement que la rechute se manifeste. Il est malaisé, sur les observations de la littérature, de préciser le rythme et la pério-

dicité du syndrome douloureux. Mais notre impression, comme celle de GONDARD [94], est qu'il s'agit rarement d'un syndrome ulcéreux typique.

Dans un certain nombre de cas qui représentent environ 23 % de l'ensemble des formes avec ulcère, *la maladie ulcéreuse, parfois précédée d'une diarrhée, s'est, pour sa part, extériorisée d'emblée par une complication.*

Il en est ainsi dans les observations n^{os} 5, 7, 14, 27, 29, 39, 63, 69, 70, où il s'agit d'un saignement ; dans les observations n^{os} 11, 21, 26, 34, 58, 74, 81, où il s'agit d'une perforation ; dans les observations n^{os} 76 et 78, où les deux sont associés. Dans 6 cas, l'ulcère est de siège atypique. De ces 18 malades, 5 sont morts d'emblée (obs. n^{os} 14, 26, 34, 58, 63) et 2, très vite, par reprise suraiguë du processus (obs. n^{os} 76 et 78). Les 11 autres, dont 10 au prix d'une intervention chirurgicale, ont survécu à cette première alerte, mais pour mieux entrer dans le cycle désespérant des récides ulcéreuses peptiques post-opératoires et des complications itératives. Dans tous ces cas, en effet, la lésion langerhansienne a été primitivement méconnue.

Mais que *les complications* soient ou non révélatrices de la maladie ulcéreuse, qu'elles surviennent à propos d'un ulcère peptique post-opératoire, leur fréquence globale est extrême. *Plus de 80 % en effet des malades en ont extériorisées.*

Il y a des *hémorragies digestives* dans 44 % des cas, des *perforations* dans 37 %. Plus de 10 % des malades ont à la fois des accidents hémorragiques et perforatifs. Assez souvent, les hémorragies et les perforations sont itératives.

On comprend que cette diathèse ulcéreuse sévère qui domine la symptomatologie clinique force à opérer et souvent en urgence.

Si la possibilité d'un syndrome de Zollinger-Ellison n'est pas présente à l'esprit, si l'exploration du pancréas n'est pas systématique (encore qu'elle puisse être trompeuse : obs. n^{os} 27, 29, 47 entre autres), autrement dit si la lésion pancréatique insulaire est méconnue, cette intervention est vouée à l'échec. *Allant à l'opposé de son but, elle semble même précipiter les événements.*

Dès lors, ce sont les rechutes, *les ulcères peptiques post-opératoires*. On débite l'estomac en tranches, on coupe et recoupe les pneumo-gastriques, sans parvenir à maîtriser l'acidité ni les ulcérations récidivantes. Les risques sont accrus et la mortalité est lourde. Bien des malades sont ainsi morts avant le dépistage de la lésion langerhansienne.

Sur les 73 observations où la maladie ulcéreuse s'est cliniquement manifestée, 56 comportent au moins une rechute d'ulcère peptique post-opératoire (76,7 % des cas). La moyenne est de 2. Il y en a 5 dans l'observation n° 19. L'ulcère peptique peut s'extérioriser très tôt dans les suites du précédent geste chirurgical. Il peut s'agir aussi d'une véritable « éruption » d'ulcères comme dans l'observation n° 82. Enfin, responsables d'hémorragies, de péritonites par perforation, ces ulcères se compliquent encore de *fistules*, viscérales ou cutanées, comme dans les observations n°s 7, 10, 11, 19, 29, 33 et 70, soit avec une fréquence de 12,5 %.

L'existence même de ces récides peptiques post-opératoires et surtout leur extraordinaire fréquence apportent la preuve qu'en l'absence de traitement conjoint de la lésion langerhansienne, la gastrectomie subtotala et la vagotomie sont absolument inefficaces ; parmi bien d'autres, les observations n°s 4, 11, 19, 22 sont parfaitement démonstratives. Seule la gastrectomie totale pourrait enrayer cette marche inéluctable, car si elle ne supprime pas la cause, elle supprime la source de l'hypersécrétion chlorhydro-peptique.

Ce génie évolutif très particulier, véritablement « malin », n'est donc pas une des moindres caractéristiques de la maladie ulcéreuse du syndrome de Zollinger-Ellison. Mais si évocateur qu'il soit, il est souhaitable de ne pas attendre qu'il se confirme pour envisager le diagnostic et tenter d'emblée le geste chirurgical approprié. C'est à cette condition seulement qu'on pourra espérer améliorer un pronostic sombre.

Il est de fait que pour les formes avec ulcère, il y a au moins 50 décès confirmés, soit 64,9 %. 82 % de ces décès sont directement imputables aux manifestations ulcéreuses elles-mêmes.

a) 36 décès sont survenus avant le diagnostic de la lésion langerhansienne qui fut une découverte d'autopsie. Les précisions chronologiques de 30 cas permettent de déterminer une *durée moyenne d'évolution* de 3,9 ans avec des extrêmes de quelques jours (obs. n°s 26 et 78) et de 16 ans (obs. n° 38). La *durée moyenne d'évolution* tombe à 2,7 ans pour les seules manifestations ulcéreuses.

b) 14 décès sont survenus après le diagnostic, voire le traitement de la lésion langerhansienne. Déterminée d'après 13 cas, la *durée moyenne d'évolution* jusqu'au diagnostic est de 7,4 ans, tandis que la *durée moyenne d'évolution* jusqu'au décès est de 8,1 ans.

— Dans 3 cas, seule une biopsie a été faite (obs. n°s 13, 37 et 69) ; il y avait des métastases ; la survie n'a pas excédé quatre mois.

— Dans 1 cas (obs. n° 2), il y a une survie de trois ans après résection tumorale isolée ; puis récurrence néoplasique généralisée.

— Dans 4 cas (obs. Chri..., n°s 32, 71 et 86), l'exérèse des lésions se révèle incomplète à l'autopsie ; la survie n'a pas excédé deux mois.

— Dans 4 cas (obs. n°s 21, 70, 79 et 81), cette exérèse devait se révéler complète. Il y a une survie de plus d'un an avec pancréatectomie et gastrectomie totales : la malade meurt dans les suites opératoires d'une occlusion (obs. n° 21). Chez un autre malade, on ne peut équilibrer le diabète pancréatoprive (obs. n° 79), un autre meurt de broncho-pneumonie dans les suites opératoires (obs. n° 81). La dernière, qui dans le même temps opératoire subit une recoupe de sa gastrectomie et une duodéno-pancréatectomie sub-totale, fait une fistule par désunion de la gastro-jéjunostomie et meurt cachectique (obs. n° 70).

Aussi, bien que ces malades soient décédés malgré l'exérèse complète de la lésion langerhansienne, on ne peut parler d'échec de cette exérèse.

— Nous ne dirons rien du quatorzième cas (obs. n° 36) dont les données sont incomplètes.

Tels sont les traits marquants des ulcères du syndrome de Zollinger-Ellison. Ils sont assez singuliers pour qu'on les ait présents à l'esprit si l'on veut évoquer opportunément ce diagnostic, et donner au malade la meilleure chance de guérison sans geste chirurgical inutile parce qu'incomplet.

LA DIARRHÉE

Elle est étudiée à partir de 38 observations qui rassemblent aussi bien les formes ulcéro-diarrhéiques que les formes diarrhéiques pures.

a) 12 observations en effet (31,7 % des cas) sont des *formes diarrhéiques pures*.

On y trouve :

— 5 hommes ;

— 7 femmes ;

dont l'âge moyen global est de 54.2 ans et les âges extrêmes sont de 19 et 74 ans.

La durée moyenne d'évolution, calculée d'après 11 observations, est de 4,3 ans, avec des durées extrêmes de 2 mois et 15 ans. Mais dans 7 de ces 11 cas, il y a eu traitement de la lésion langerhansienne.

Sur les 12 malades, 7 sont décédés, dont 2 après traitement de cette lésion. Mais dans les 2 cas, il s'est agi d'une cause intercurrente (obs. n° 56 : décès au bout de plusieurs mois, après tentative de suicide et fracture du col du fémur ; obs. n° 84 : décès post-opératoire par pancréatite aiguë, alors qu'on venait d'exciser la tumeur, mais qu'il restait des métastases). Pas plus que tout à l'heure, ces décès post-opératoires ne permettent de parler d'échec de l'exérèse de la lésion langerhansienne qui est le traitement de base de ces formes diarrhéiques pures.

C'est d'ailleurs dans ces formes, où aucune autre chirurgie n'a été mise en œuvre, qu'on a les exemples les plus frappants de l'efficacité souvent spectaculaire de ce seul geste thérapeutique (obs. n°s 49, 54, 55 et 57). Nous ne retenons pas l'observation n° 51 dont le devenir n'est pas précisé.

Enfin, sur ces 12 observations, il y a 2 cas de stéatorrhée confirmée (obs. n°s 51 et 53).

b) 26 observations par contre (68,3 % des cas) sont des formes ulcéro-diarrhéiques.

De même que nous en avons étudié les ulcères avec ceux des formes ulcéreuses pures, nous en étudions les manifestations diarrhéiques avec celles des formes diarrhéiques pures. Nous n'avons pas retenu là les cas où la diarrhée est manifestement un phénomène intercurrent lié à une fistule gastro-jéjuno-colique. *Trois fois sur quatre, la diarrhée précède les manifestations propres de la maladie ulcéreuse.* La durée moyenne de cette phase diarrhéique pré-ulcéreuse, déterminée d'après 19 observations, est de 3,7 ans. Chez notre malade Chri..., la diarrhée a évolué pendant treize ans environ.

Lorsque la diarrhée est d'apparition secondaire, on pourrait discuter dans sa genèse la part des interventions préalables. C'est ainsi que, dans 4 cas sur 6, on trouve une fois une gastro-entérostomie (obs. n° 46), deux fois une gastrectomie avec vagotomie (obs. n°s 39 et 82), une fois une gastro-entérostomie avec vagotomie et hémipancréatectomie gauche (obs. n° 77). Mais dans les 6 cas, la lésion langerhansienne est en place (obs. n°s 39, 40, 46, 47, 82), ou bien, la tumeur enlevée, des métastases sont apparues (obs. n° 77). *Toujours est-il que, secondaires ou non, les manifestations ulcéreuses sont au premier plan de la scène clinique dans 84,6 % de ces formes associées.*

Enfin, sur les 26 observations, il y a 7 cas de stéatorrhée confirmée (obs. n^{os} 35, 37, 40, 43, 44, 45, 79).

La récapitulation des 38 observations montre qu'il s'agit d'une *diarrhée aqueuse* dans 76,4 % des cas, et d'une *stéatorrhée* dans 23,6 %.

En règle générale, comme dans nos observations Car... et Chri..., il y a quatre à cinq selles quotidiennes. Mais dans certains cas, le tableau est beaucoup plus sévère. Ainsi les dix selles de l'observation n^o 53, l'incontinence anale nocturne de l'observation n^o 44, le volume extraordinaire des émissions diarrhéiques de l'observation n^o 57 (7.800 cm³ pour un jour et 1.300 cm³ pour une selle).

D'abord plus ou moins espacés et malgré les traitements symptomatiques, les épisodes diarrhéiques tendent à se souder. Ailleurs, ils marquent les étapes évolutives du syndrome, leur reprise ou leur recrudescence coïncidant avec les rechutes ulcéreuses.

Ils s'accompagnent de douleurs abdominales atypiques, de vomissements. Ils coïncident avec un amaigrissement souvent important : 19 kg dans l'observation n^o 55, 24 kg dans l'observation n^o 83.

La diarrhée peut être source de déshydratation sévère, de perturbations importantes de l'équilibre électrolytique. C'est ainsi que *dans 23,6 % des cas, on trouve une hypokaliémie.*

L'hypokaliémie est certainement l'élément essentiel des perturbations ioniques observées chez les malades.

Elle peut rester modérée. Mais dans certains cas, elle atteint des chiffres particulièrement bas :

- 1,8 mEq/l (obs. n^o 50);
- 1,7 mEq/l (obs. n^o 52, 82);
- 1,4 mEq/l (obs. n^o 53).

L'hypokaliémie est manifestement due à la déplétion potassique qu'entraîne la diarrhée chronique [185, 232, 97a-b].

C'est ainsi que la fuite fécale de K a pu atteindre 150 mEq dans les vingt-quatre heures (obs. n^o 50).

Mais comme l'ont montré GOULON, MERCIER, REILLY et LAPORTE chez leur malade (obs. n^o 53), il pourrait exister conjointement un transfert potassique intra-cellulaire aggravant.

Sur le plan cardio-vasculaire, cette hypokaliémie n'a aucune traduction clinique. Par contre, des *signes électro-cardiographiques* sont signalés dans quelques observations (obs. n^{os} 50, 53, 57), mais beaucoup moins accusés que ne le voudrait théoriquement le taux de l'hypokaliémie :

- la sous-dénivellation du segment ST n'est qu'ébauchée ;

- l'onde T est élargie et aplatie, mais pas inversée ;
- l'onde U n'est pas visible ;
- l'allongement de l'espace QT est discret.

Les *phénomènes neuro-musculaires paralytiques* sont encore plus rares. Seule l'observation n° 53 en fait état. Ailleurs, on relève au plus une asthénie, quelques crampes musculaires.

Ces constatations sont donc assez paradoxales quand on connaît l'intensité de la diarrhée et le degré de l'hypokaliémie.

GOULON et coll. [97a-b] apportent l'explication suivante : dans les hypokaliémies par transfert et par déplétion, c'est moins le taux du K sérique qui compte dans la genèse des troubles connexes, que les variations du K intra-cellulaire sur le K extra-cellulaire avec augmentation du rapport KI/KE. Or, dans les hypokaliémies par déplétion qui nous intéressent ici, cette déplétion porte à la fois sur les deux secteurs et le rapport se modifie peu. Ce n'est donc que dans de très fortes baisses du K extra-cellulaire, dépassant celle du capital potassique intra-cellulaire, que les paralysies et les troubles cardiaques pourraient survenir.

Les accidents tétaniques non plus ne sont pas fréquents (obs. n° 52).

Certains épisodes diarrhéiques particulièrement sévères ont pu être cause d'anurie (obs. n° 57).

Le retentissement rénal de l'hypokaliémie chez ces malades a d'ailleurs été souligné par VERNER et MORRISON dès leur première publication [232]. Mais bien que la néphropathie tubulaire ait été décelée avant tout chez des malades décédés en hypokaliémie avec de gros désordres hydro-électrolytiques et hyperazotémie (obs. n°s 52, 83, 85), GOULON et coll. [97a-b] pensent qu'elle serait longtemps réversible, comme d'ailleurs toutes les autres manifestations d'hypokaliémie qui cèdent avec le retour du K à un taux subnormal. Mais vouloir corriger une conséquence sans être venu à bout de la diarrhée est illusoire (obs. n° 50). Par contre, dans l'observation de MURRAY et coll. (obs. n° 57), où des biopsies rénales avaient décelé une vacuolisation cellulaire des tubes, la résection d'une tumeur insulaire de la queue du pancréas a mis fin à tous les troubles avec un recul de quatorze mois.

La diarrhée et les troubles qu'elle détermine n'en sont pas moins directement responsables de 24 % des 25 décès confirmés, relevés dans les formes diarrhéiques en général.

Ce pourcentage est faible par rapport à celui retenu pour la maladie ulcéreuse dans les formes avec ulcère.

En réalité, dans les formes diarrhéiques pures, 71 % des décès relèvent bien de la diarrhée. Mais dans les formes ulcéro-diarrhéiques, c'est la maladie ulcéreuse qui tue : un seul décès paraît imputable à la diarrhée (obs. n° 37); 10 par contre relèvent de complications ulcéreuses (obs. n°s 32, 33, 34, 36, 38, 42, 45, 46, 48, 76).

GONDARD [94] *pense que les formes où la diarrhée précède l'ulcère sont plus graves que les autres.*

Nous avons trouvé :

- 32 décès confirmés sur 51 cas de formes ulcéreuses pures, soit 62,5 % ;
- 18 décès confirmés sur 26 cas de formes ulcéro-diarrhéiques, soit 69,2 % ;
- 7 décès confirmés sur 12 cas de formes diarrhéiques pures, soit 58,3 %.

Mais, pour plus de précision, nous avons alors retenu les décès *liés directement* aux manifestations ulcéreuses ou diarrhéiques et nous les avons comparés aux décès globaux relevés dans les formes diarrhéiques pures, dans les formes ulcéro-diarrhéiques où la diarrhée a précédé l'ulcère, enfin dans les formes où l'ulcère a été la première manifestation en date. Dans ces conditions, nous avons respectivement trouvé :

- 5 décès sur 7, soit 71 %, pour 12 observations et une mortalité globale de 58,3 % ;
- 12 décès sur 15, soit 80 %, pour 20 observations et une mortalité globale de 75 % ;
- 23 décès sur 35, soit 65,7 %, pour 57 observations et une mortalité globale de 61,4 %.

Ces résultats semblent donc confirmer l'opinion de GONDARD ; mais il faut bien reconnaître que les écarts sont assez réduits (9 et 14,3). Aussi nous demandons-nous s'ils ne répondent pas essentiellement au fait qu'un geste chirurgical efficace a été moins souvent réalisé dans le second groupe de cas que dans le premier et le troisième. Ce qui compte en effet, c'est la précocité du diagnostic et du traitement à visée curatrice, car, *livrées à elles-mêmes, toutes les formes cliniques aboutissent à la mort dans des délais plus ou moins longs.* La gravité réelle tient à la méconnaissance du diagnostic, à l'absence ou à l'impossibilité du geste chirurgical curateur. Dans certains cas en effet, par sa diffusion métastatique, la lésion insulaire ne permet plus qu'un geste palliatif qui, en théorie, devrait être alors une gastrectomie totale.

Considérant les formes ulcéro-diarrhéiques, sans doute plus nombreuses que nous l'avons dit, car il est probable que dans les obser-

vations antérieures à 1955 (travail de ZOLLINGER-ELLISON [250]) et surtout à 1958 (travaux de MAYNARD et POINT [156], de VERNER et MORRISON [232]), le symptôme diarrhée a pu être négligé, et considérant la fréquence avec laquelle la diarrhée y précède les manifestations ulcéreuses, GOULON et coll. [97a-b], GONDARD [94] se demandent *si les formes diarrhéiques pures ne répondent pas en réalité à la phase diarrhéique de ces formes ulcéro-diarrhéiques*, la phase ulcéreuse n'ayant pas le temps d'apparaître à cause de l'exitus ou de l'intervention curatrice.

Est-ce à dire qu'on doive retenir une chronologie et, partant, une gradation dans les manifestations du syndrome de Zollinger-Ellison, et qu'on doive considérer les formes d'emblée ulcéreuses comme des formes qui ont « brûlé » l'étape diarrhéique ? Nous ne le pensons pas. Nous ne pensons pas non plus qu'on puisse retenir la théorie dualiste, évoquée par VERNER et MORRISON [232], d'une lésion insulaire mixte, à cellules A, responsables des manifestations ulcéreuses, et à cellules D, responsables des manifestations diarrhéiques, d'autant qu'il reste à prouver la nature A ou D des cellules tumorales.

Il est plus vraisemblable que l'extériorisation clinique dépend de la susceptibilité de chaque individu à l'hypersécrétion gastrique créée par la lésion langerhansienne.

Ainsi l'hérédité ulcéreuse « faciliterait » l'apparition des ulcères et il est de fait qu'aucun de ces malades n'a une forme diarrhéique pure.

Comme elle l'est pour la maladie ulcéreuse, l'hypersécrétion gastrique d'HCl et de pepsine semble bien être la cause de la diarrhée. Cette conception uniciste des faits est la plus logique et, avec ZOLLINGER [225e, 257], nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire d'invoquer en plus de son action gastrique, une action directe sur la muqueuse intestinale du facteur sécrété par la lésion insulaire [156, 97a-b, 94, 254 et surtout 165].

Ainsi il est certain que l'aspiration gastrique réduit l'intensité de la diarrhée (obs. n° 78) et GONDARD l'a constaté aussi chez son malade (obs. n° 42). Cependant nous ne le suivrons pas quand il affirme [94] que ce sont les cas avec diarrhée qui présentent les hypersécrétions gastriques les plus hautes, encore qu'on y trouve le record (11 litres par vingt-quatre heures : obs. n° 78). Par contre, nous dirons que dans tous les cas où elle a été étudiée, sauf peut-être un (obs. n° 57), la sécrétion gastrique est indiscutablement très augmentée. Cette observation n° 57 est effectivement discutable, car MURRAY et coll. [165] qui y nie l'hypersécrétion gastrique, donne un chiffre de sécrétion basale de 112 cm³ en une heure, ce qui en fait nous paraît élevé. Pour ZOLLINGER d'ailleurs [31, 257], l'hypersécrétion gastrique pour-

rait être cyclique chez certains malades, avec des variations importantes en volume et en débit d'acidité libre. Cette hypothèse cadre parfaitement avec ce qu'on sait d'autres tumeurs endocrines sécrétantes (tumeurs à cellules B et accidents d'hyperinsulinisme endogène, tumeurs carcinoïdes et accidents de flush, phéochromocytome et hypertension artérielle paroxystique).

Il est de fait aussi qu'à l'exception d'une observation (obs. n° 53) où un staphylocoque pathogène a été trouvé dans les selles, les examens bactériologiques et parasitologiques ont toujours été négatifs, de même que les rectoscopies et lavements barytés ont toujours été normaux.

L'effet irritatif de cette hypersécrétion riche en HCl et en pepsine est indiscutable.

— Il trouve sa traduction dans les images radiologiques du grêle qui prédominent sur le duodénum et jéjunum : le transit est tantôt accéléré, tantôt ralenti, avec floculation de la baryte, images d'anses atones, plis épaissis, disparition des arborisations secondaires. SCHLAEGER, LE MAY et WERMER [205] ont insisté sur les modifications du duodénum qui est rigide, figé, sur l'aspect des ulcérations et la possibilité de reconnaître les lacunes des tumeurs langerhansiennes ectopiques. WEBER, LEWIS et HEASTLEY [235] ont voulu individualiser des images « en dentelle », en « toile d'araignée » du grêle initial, qui seraient spécifiques du syndrome de Zollinger-Ellison. En fait, il n'y a rien de plus qu'un aspect de « grêle fonctionnel ». Ce qui doit attirer l'attention c'est, chez un ulcéreux, l'existence même de ces modifications. On conçoit parfaitement qu'avec une symptomatologie diarrhéique pure, elles aient fait parler d'entérite régionale, ou, avec une stéatorrhée, de sprue nostras. Toujours est-il qu'elles sont réversibles (obs. n° 40).

— *Cet effet irritatif se retrouve encore sur les biopsies du grêle, où la muqueuse peut présenter des signes d'inflammation, voire des modifications hyperplasiques des villosités et des glandes (obs. n° 40).*

— *Il nous paraît susceptible enfin de déclencher à son tour, par la réaction inflammatoire qu'il crée, une hypersécrétion intestinale réactionnelle, « de défense ».* Qu'il puisse y avoir hyperproduction de suc intestinal, le fait est vraisemblable. Mais contrairement à MURRAY et coll. [165], nous ne pensons pas qu'elle soit primitive et indépendante de l'hypersécrétion gastrique. Par contre, une fois déclenchée, et sans évoluer pour son propre compte, car elle guérit par l'exérèse de la lésion pancréatique (obs. n° 57 justement), elle est entretenue par la prolongation de l'attaque chlorhydro-peptique et comme sensibilisée lorsque celle-ci prend un caractère cyclique.

— C'est dans cet esprit sans doute qu'on peut comprendre les effets apparemment spectaculaires (obs. n^{os} 38, 45, 50, 55), quoique inconstants (obs. n^{os} 37, 46), de l'A.C.T.H. et des corticoïdes sur la diarrhée. Mais l'expérience montre en fait que ces drogues *palliatives* sont à *proscrire* chez ces malades, même dans les formes diarrhéiques pures, en raison du risque ulcérogène (obs. n^o 50 et, dans une certaine mesure, obs. n^{os} 37 et 46).

— *Il est probable enfin que, dans certains cas, ces altérations duodéno-jéjunales ont fait le lit de l'ulcère.* Par contre, elles ne semblent pas retentir sur l'absorption intestinale (obs. n^{os} 35, 52, 55), en notant toutefois que dans l'observation de MAYNARD et POINT (obs. n^o 37), un déficit est signalé.

Mais à côté de la diarrhée aqueuse, il y a les cas de stéatorrhée.

Souvent ils ont été interprétés comme « sprue », diagnostic que les biopsies intestinales n'ont jamais confirmé (obs. n^{os} 37, 40).

Envisager un défaut de sécrétion pancréatique externe liée soit au volume de la tumeur [156], soit à la compression qu'elle peut exercer sur les voies excrétrices [127], n'est pas justifié par l'immense majorité des constatations anatomiques.

Par contre, il est prouvé que l'hypersécrétion gastrique acide entraîne la chute du pH duodénal (obs. n^{os} 37, 40, 43, 44) et même jéjunale (obs. n^{os} 40, 43). *Il y a alors inactivation de la sécrétion pancréatique externe et en particulier de la lipase.* A pH 4,5, en effet, les enzymes pancréatiques sont déjà presque complètement inhibés [156]; à plus forte raison donc avec un pH plus bas encore et une sécrétion de pepsine augmentée. C'est d'ailleurs dans les cas de stéatorrhée que ces constatations ont été faites pour la plupart (obs. n^{os} 37, 40, 44, 43) et l'observation de SUMMERSKILL (obs. n^o 40) est sur ce point remarquable, car après gastrectomie totale et pancréatectomie caudale, l'acidité duodéno-jéjunale disparaît. l'activité trypsique (seule dosée comme témoin de la sécrétion exocrine du pancréas) réapparaît et la stéatorrhée cède. Cette conception nous paraît faire l'unanimité malgré les réserves de certains auteurs. Elle rend parfaitement compte de l'inefficacité des extraits pancréatiques donnés *per os* et à titre substitutif chez ces malades (obs. n^{os} 37, 44).

Tels sont les traits marquants de la diarrhée du syndrome de Zollinger-Ellison. Elle dure aussi longtemps que le malade vit, à moins que n'intervienne un traitement chirurgical de la lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline. Il faut penser à cette lésion devant une association diarrhée + ulcère ; il faut la ranger aussi dans les causes de stéatorrhée. La diarrhée, aqueuse ou non, dépend de l'hypersécrétion gastrique.

L'HYPERSECRETION GASTRIQUE

L'étude de la sécrétion gastrique n'est mentionnée que dans 55 observations. En outre, dans près de la moitié de ces cas, les données sont d'interprétation délicate.

Toutes les fois qu'une étude correcte a été entreprise (il s'agit le plus souvent d'une aspiration gastrique nocturne de *douze heures*), elle a montré l'existence d'une *hypersécrétion* et d'une *hyperchlorhydrie* considérables.

Ainsi par exemple, spontanément, avant toute chirurgie et en l'absence de sténose pylorique, on trouve pour cette sécrétion nocturne de douze heures :

- obs. n° 11 : 2.800 cm³ et 308 mEq d'HCl libre ;
- obs. n° 13 : 1.225 cm³ et 66 mEq d'HCl libre ;
- obs. n° 21 : 2.700 cm³ et 21 mEq d'HCl libre ;
- obs. n° 24 : 3.060 cm³ et 294 mEq d'HCl libre ;
- obs. n° 32 : 900 cm³ et 77 mEq d'HCl libre ;
- obs. n° 33 : 3.170 cm³ et 272 mEq d'HCl libre ;
- obs. n° 44 : 2.400 cm³ et 242 mEq d'HCl libre.

Pour les vingt-quatre heures, des chiffres de 11 litres (obs. n° 78), de 4.590 cm³ (obs. n° 81) sont signalés.

En une heure, la sécrétion basale est de 467 cm³ et 49,2 mEq d'HCl libre dans l'observation n° 37 ; elle est de 512 cm³ et 36 mEq d'HCl libre dans l'observation n° 40.

Dès 1956, ELLISON [60] a insisté sur la valeur diagnostique d'une sécrétion des douze heures de la nuit dépassant 2.000 cm³ en volume, ou 100 mEq d'HCl libre en débit d'acidité libre.

On mesure mieux l'énormité de ces chiffres quand on les compare à ceux obtenus dans les mêmes conditions techniques par WOODWARD et coll. [245].

SÉCRÉTION SPONTANÉE DES 12 HEURES DE LA NUIT		
	Volume	Débit d'HCl libre
Chez des sujets normaux	581 cm ³	18 mEq
Chez des sujets porteurs d'un ulcère duodénal	1.085 cm ³	60 mEq
Chez des sujets porteurs d'un ulcère duodénal et vagotomisés.	521 cm ³	11 mEq

On comprend qu'une telle hypersécrétion gastrique puisse être tenue pour responsable des manifestations cliniques digestives du syndrome, et que, dépassant les possibilités de neutralisation, elle puisse déterminer une acidité pathologique du milieu duodénal et jéjunal initial.

Tout se passe donc comme si l'estomac était en « galop permanent », mais sans avoir atteint le plus souvent son plafond de sécrétion. En effet, le cas de SHAY mis à part (obs. n° 31), la réponse à l'histamine n'est pas abolie. Toutefois, par rapport à la sécrétion basale, elle est modérée.

- Dans l'observation n° 37, le volume horaire passe de 467 cm³ à 665 cm³ et le débit horaire d'acidité libre de 49,2 mEq à 74,8 mEq.
- Dans l'observation n° 40, le volume passe de 512 cm³ à 625 cm³ et le débit de 36 mEq à 55 mEq.
- Dans l'observation n° 44, après excitation histaminique maxima, le volume passe de 150 cm³ à 350 cm³ et le débit de 14,7 mEq à 37 mEq.

Là encore, par comparaison avec les résultats enregistrés par WADDELL, LEONSINS et ZUIDEMA [234], d'une part chez des sujets normaux (volume horaire passant de 61 cm³ à 105 cm³ et débit horaire de 2,2 mEq à 7,8 mEq), d'autre part chez des sujets atteints d'ulcère duodénal (volume horaire passant de 96 cm³ à 175 cm³ et débit horaire de 4,3 mEq à 15,9 mEq), ces chiffres témoignent d'une hypersécrétion massive.

Aussi, plutôt que de recourir à une aspiration gastrique de douze heures, *l'étude de la sécrétion gastrique post-histaminique nous paraît un excellent moyen de dépistage de l'hypersécrétion du syndrome de Zollinger-Ellison.*

Mais contrairement à DESNEUX et coll. [43], et comme le préconise depuis des années notre Maître le Docteur LAMBLING, *nous pensons que l'étude doit porter sur deux heures et non une heure.* C'est en effet la durée de la réponse sécrétoire du sujet normal et l'élément de référence s'en trouve plus précis. Dans ces conditions, le volume moyen normal est de 203 cm^3 avec pour limites 150 et 250 cm^3 ; le débit moyen normal d'acidité libre est de 15 mEq avec pour limites 9 et 22 mEq. Rappelons que chez notre premier malade, Car..., nous avons trouvé 534 cm^3 et 52,8 mEq ; et chez notre second malade, Chri..., 1.016 cm^3 et 118,33 mEq. Ces chiffres parlent d'eux-mêmes.

Nous avons revu, à ce propos, les volumes et les débits d'acidité libre post-histaminiques de 2.000 tubages pratiqués dans les mêmes conditions techniques, sans retrouver semblables hypersécrétions. La négativité de cette enquête nous incite à proposer comme « chiffres frontières », au delà desquels il faut particulièrement songer à la possibilité d'un syndrome de Zollinger-Ellison,

— 400 cm^3 pour le volume ;

— et 40 mEq pour le débit d'acidité libre ;

étant entendu qu'il s'agit d'une sécrétion post-histaminique de deux heures.

Les constatations que nous avons faites à propos de nos deux malades et qui s'appuient sur un travail récent de LAMBLING, BERNIER et BADOZ-LAMBLING [131], permettent d'aller plus avant dans l'analyse de l'hypersécrétion gastrique du syndrome de Zollinger-Ellison.

Selon la théorie de PAVLOV-HOLLANDER, le suc gastrique qu'on recueille par tubage est un mélange de deux sécrétions primaires, l'une acide, l'autre alcaline.

— *La sécrétion acide* est le fait des cellules bordantes, ou pariétales, situées à la périphérie des tubes glandulaires du fundus ; c'est une solution d'HCl sécrétée à concentration constante de 143 mEq/l ; le volume seul est variable.

Notons que les mêmes tubes glandulaires sont tapissés des cellules principales qui sécrètent la pepsine.

— *La sécrétion alcaline* est due aux cellules du revêtement muqueux et aux cellules mucoïdes qu'on retrouve dans toute la muqueuse mais qui, dans l'antra, représentent 100 % de l'appareil glandulaire ; c'est un mélange, lui aussi sécrété à concentration cons-

tante, de bicarbonate de soude (20 mEq/l), de mucines sous forme de mucines alcalines (20 mEq/l) et de ClNa (90 mEq/l); le volume seul est variable.

Le mélange de ces deux sécrétions primaires aboutit à une neutralisation partielle de la sécrétion en excès et, dans le cas habituel, c'est la quantité d'ions acides qui est plus importante que la quantité d'ions alcalins. Il s'ensuit la neutralisation du bicarbonate de soude avec formation de ClNa, la neutralisation de la mucine alcaline transformée en mucine acide et qui est responsable de l'écart entre acidité libre et acidité totale, l'apparition enfin d'un excès d'HCl qui sera seul dosé sous forme d'acidité libre au-dessous de pH 3,5.

LAMBLING et coll. ont précisé les moyens qui permettent de déterminer dans un échantillon de suc gastrique les volumes respectifs des deux sécrétions. Ils ont déterminé ainsi le volume de la sécrétion acide post-histaminique (130 cm³ avec pour limites 85 et 175 cm³) et le volume de la sécrétion alcaline post-histaminique (73 cm³ avec pour limites 43 et 103 cm³), d'après 100 sujets normaux.

Ces mêmes volumes calculés chez nos deux malades, montrent qu'il existe une augmentation élective de la sécrétion acide (*fig. 10*). La sécrétion alcaline, en effet, se situe seulement un peu au-dessus de la limite normale supérieure, par augmentation de l'eau et des bicarbonates, mais non de la mucine.

Chez Car..., après exérèse tumorale associée à une vagotomie, la sécrétion alcaline reste pratiquement inchangée :

— avant : 127,5 cm³ ;

— après : 104, 120, 130 cm³.

La sécrétion acide par contre s'effondre, et d'une façon bien plus importante qu'on ne le voit d'habitude lorsque la vagotomie est seule en cause.

Cette étude amène donc à se demander si le trouble sécrétoire rencontré dans le syndrome de Zollinger-Ellison n'est pas à la fois qualitatif, n'intéressant que la sécrétion acide primaire, et quantitatif, augmentant son volume de façon extraordinaire.

Cette interprétation va à l'encontre de l'opinion de WADDELL et coll. [234], reprise par GONDARD [94]. Pour ces auteurs, en effet, le trouble serait purement quantitatif, touchant aussi bien la sécrétion de l'acide que des bases, mais leurs arguments nous paraissent discutables.

Plusieurs observations, à côté de l'hypersécrétion acide, font état d'une *augmentation de la sécrétion de pepsine* (obs. n^{os} 21, 31, 37, 40, 78). Ainsi l'activité peptique de suc gastrique atteint 3.041 U. Mett/heure dans l'observation n^o 31 et 3.789 U./heure dans l'ob-



FIGURE 10

Sécrétion gastrique post-histaminique

Comparaison des volumes recueillis en 2 heures chez le sujet normal (moyenne de 100 sujets normaux), dans l'ulcère du bulbe, et chez nos 2 malades atteints d'un Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

servation n° 40. Dans l'observation n° 37, on trouve un taux de pepsinogène plasmatique de 1.500 unités. Le taux d'uropepsine atteint 39.720/24 heures dans l'observation n° 78.

L'hypersécrétion gastrique du syndrome de Zollinger-Ellison n'est ni d'origine vagale ni d'origine antrale. Dès le début, ZOLLINGER et ELLISON [250, 60] ont signalé l'impuissance à la combattre de la vagotomie complète et de la gastrectomie 2/3, expliquant du même coup l'échec de ces interventions dans la maladie ulcéreuse du syndrome. L'observation n° 24 nous fournit un remarquable exemple de ces faits :

- sécrétion nocturne initiale : 3.060 cm³, 294 mEq — 2 ulcères ;
- après gastrectomie 2/3 : 2.850 cm³, 313 mEq — rechute ulcéreuse ;
- après vagotomie complète : 2.800 cm³, 204 mEq — rechute ulcéreuse.

Il faut que la lésion langerhansienne soit traitée conjointement pour obtenir un résultat, qui dans le cas présent se maintient au bout de trente mois.

L'hypersécrétion n'est pas réduite non plus par l'irradiation des glandes du fundus (obs. n°s 11, 19, 21, 65 par exemple), sinon de façon modérée et transitoire. Or, cette technique est habituellement d'un appoint anti-sécrétoire indiscutable dans la maladie ulcéreuse [140].

Plusieurs observations font état de gros plis gastriques et le diagnostic de gastrite hypertrophique, type Ménétrier, est souvent mentionné (obs. n°s 38, 45, 59, 78). Manifestement dans plusieurs cas (obs. n°s 11, 37, 40, 65, 67, 73) l'histologie gastrique a révélé une *hyperplasie des glandes fundiques intéressant électivement les cellules bordantes sécrétrices d'HCl*.

Cette constatation, nous l'avons faite aussi chez notre malade Chri... (fig. 7 et 8). Par contre, chez Car..., une gastro-biopsie, faite il est vrai des mois après le geste chirurgical curateur et alors que la sécrétion acide est parfaitement réduite, montre des cellules bordantes quantitativement et qualitativement normales. Cette notion de « masse » des cellules pariétales [210, 211] pourrait rendre compte, dans une certaine mesure, des taux différents de l'hypersécrétion acide d'un malade à l'autre. Toutefois, l'hyperplasie des cellules pariétales nous paraît être avant tout le *témoin* de l'action d'un facteur excito-sécrétoire. De telles modifications sont en effet connues pour survenir chez l'animal d'expérience soumis à une stimulation prolongée par l'histamine [210].

L'hypersécrétion ne cède qu'à la gastrectomie totale qui supprime sa source ou à l'exérèse de la lésion langerhansienne qui supprime sa cause.

— Ainsi, dans l'observation n° 40, il est probable que l'hyperplasie langerhansienne est diffuse à tout le pancréas. S'il n'y avait pas eu gastrectomie totale, la pancréatectomie caudale aurait vraisemblablement été un échec.

— Dans l'observation n° 19, tout n'a été qu'échec jusqu'au moment où la tumeur est enfin découverte et traitée. Cette exérèse suffit à réduire le débit d'acidité libre à 0 et à entraîner la cicatrisation de l'ulcère et la fermeture de la fistule gastro-jéjuno-colique, sans geste chirurgical complémentaire.

— Dans l'observation n° 44, l'exérèse de la tumeur, sans autre geste, suffit à assurer une guérison clinique, tandis que l'hypersécrétion acide (2.400 cm³ et 242 mEq) est considérablement réduite. Le malade est devenu un ulcéreux duodénal « normal » (1.000 cm³ et 61 mEq ; 900 cm³ et 67 mEq).

Tels sont les caractères de l'hypersécrétion gastrique du syndrome de Zollinger-Ellison. Ils répondent parfaitement à la notion d'un facteur excito-sécrétoire de type hormonal issu des cellules de la lésion langerhansienne. Ce facteur a manifestement une action humorale directe sur les glandes gastriques et spécialement les cellules pariétales dont il peut déterminer l'hyperplasie.

LA LÉSION INSULAIRE NON-SECRÉTRICE D'INSULINE

Elle est étudiée à partir de 89 observations.

Sa traduction clinique « tumorale » est absolument exceptionnelle.

On ne la note que dans 4 observations :

- Obs. n° 2 où existe une masse palpable de l'hypochondre gauche en même temps qu'un ulcère.
- Obs. n° 15 où la tumeur est cause d'un ictère obstructif.
- Obs. n° 49 où la tumeur donne à la radio une image de compression de D2.
- Obs. n° 50 où la tumeur se révèle par sa masse douloureuse, le syndrome de Zollinger-Ellison n'apparaissant que six ans plus tard, lié à une récurrence *in situ*.

Pratiquement, en raison de son faible volume habituel et du siège profond du pancréas, elle n'est reconnaissable qu'à travers la traduction clinique de l'hypersécrétion gastrique qu'elle détermine, à savoir la diarrhée et la maladie ulcéreuse.

Quand on en a ainsi évoqué la possibilité, des tomographies axiales transverses du pancréas pourraient peut-être la déceler et en préciser du même coup le siège.

Mais l'exploration chirurgicale du pancréas s'impose en fait comme seul moyen diagnostique. Encore peut-il faillir.

Pour trouver la tumeur, il faut *penser* au syndrome de Zollinger-Ellison et toute chirurgie d'ulcère devrait comporter un temps préalable systématique d'exploration pancréatique.

Ce serait, nous semble-t-il, le seul moyen d'épargner au malade des interventions itératives s'il s'agissait effectivement d'un cas de tumeur ulcérogène, et d'éviter que 49 % de ces lésions langerhansiennes ne soient que des découvertes d'autopsie.

Dans 4 observations, le pancréas n'a pas été examiné, ou a été tenu pour macroscopiquement normal, alors que l'histologie de ganglions envahis permettait de conclure à une nésioblastose maligne (obs. n°s 23, 31, 38, 45).

Sur 85 observations, il y a :

- 4 cas d'*hyperplasie adénomateuse diffuse sans tumeur*, soit 4,7 % (obs. n^{os} 17, 22, 40, 42);
- et 81 cas qui comportent au moins une *tumeur* (95,3 %).

Dans les 81 cas avec tumeur :

- a) La tumeur est *ectopique* et isolée dans 5 cas (5,8 %), localisée 4 fois à D2 (obs. n^{os} 19, 35, 46, 51) et 1 fois à l'estomac (obs. n^o 74).
- b) La tumeur est *pancréatique* dans 76 cas (94,2 %) :
 - unique dans 50 cas (65,8 %);
 - et multiple dans 26 cas (34,2 %) dont 12 en association : soit avec une hyperplasie (4 cas), soit avec une localisation ectopique (6 cas au niveau de D2), soit avec les deux (2 cas, D2 étant le siège de l'ectopie).

Au total, sur les 85 cas où le pancréas a été examiné, la *lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline* est :

- de *siège pancréatique* dans 94,1 % des cas ;
- *tumorale* dans 95,3 % des cas ;
- *unique* dans 64,7 % des cas.

Elle est à la fois tumorale et pancréatique dans 89,4 % des cas. Il y a une hyperplasie adénomateuse des îlots dans 11,7 % des cas, et des tumeurs ectopiques dans 15,3 % des cas.

Sur les 76 cas de localisation tumorale pancréatique, 58 seulement fournissent des indications précises de siège (41 cas avec tumeur unique, 17 cas avec tumeurs multiples). *Trois fois sur quatre, la localisation pancréatique des tumeurs est corporéo-caudale*, le siège caudal étant le plus fréquent, tandis que le siège corporéal vient à égalité avec le siège céphalique. Ces données reposent sur 72 localisations, étant entendu qu'une localisation peut comporter chez le même malade plusieurs tumeurs.

L'hyperplasie des îlots à cellules non-B ne peut être qu'un diagnostic histologique ; en effet, sauf s'il y a association avec une tumeur, le pancréas paraît absolument normal à la vérification macroscopique la plus attentive.

Ce sont ZOLLINGER et Mc PHERSON [252] qui ont donné à l'hyperplasie langerhansienne à cellules non-B sa place dans le syndrome.

Par analogie, on sait d'ailleurs que l'hyperplasie à cellules B peut être responsable d'hyperinsulinisme [94], mais que c'est une éventualité exceptionnellement rencontrée [178, 191].

La définition même de l'hyperplasie prête à discussion [225] et ce diagnostic n'est souvent qu'une « impression » de l'anatomo-pathologiste beaucoup plus qu'une réalité basée sur la polynésie, la macronésie, l'augmentation quantitative des cellules non-B par rapport aux B.

Pour LÉGER et coll. [135, 136, 137, 138], ce rôle ulcérogène reconnu à la simple hyperplasie incite à penser que c'est peut-être là l'explication des ulcères souvent associés aux affections pancréatiques non insulaires. Il ne serait pas rare, en effet, de trouver dans ces cas une hyperplasie à cellules non-B. Pour MARTIN [153b], s'il y a un retentissement des affections abdominales supérieures sur le pancréas endocrine [41], son degré modéré n'autorise pas de conclusions.

Il est de fait d'ailleurs que l'hyperplasie et l'hypertrophie des îlots ont été décrites dans de nombreuses conditions pathologiques [254, 231], sans qu'il en résulte pour autant des manifestations fonctionnelles.

La tumeur est le plus souvent visible et palpable, tranchant par son aspect blanc grisâtre sur le reste du pancréas, encore que sa taille soit essentiellement variable et jamais très volumineuse. Souvent superficielle, elle peut être aussi profonde et petite, voire microscopique [61a]. C'est dire qu'on ne peut en éliminer la possibilité sur le seul examen macroscopique du pancréas. Bien plus, dans 1 cas, elle n'a été décelée qu'après examen systématique de plus de 100 coupes histologiques (obs. n° 29).

Ces difficultés de dépistage sont encore accrues par la fréquence non négligeable des lésions ectopiques développées sur hétérotopie langerhansienne : 70 % sont localisées aux parois gastro-duodéno-jéjunales, mais 30 % occupent les sièges les plus variés [42]. Le plus souvent dans nos cas, ces tumeurs ont été découvertes au hasard de l'examen d'une pièce opératoire de gastrectomie ou de duodéno-pancréatectomie. Leur caractère fonctionnel est indiscutable (obs. n° 19).

Le petit volume de la tumeur, parfois 2 à 3 mm [63a, 254], ne paraît plaider en rien contre son activité sécrétoire et sa responsabilité dans l'apparition du syndrome. Rappelons que pour les tumeurs à cellules B, un diamètre de 5 mm est un minimum nécessaire pour la production d'un hyperinsulinisme clinique [142, 190, 213].

Comme dans bien des tumeurs endocrines et en particulier les tumeurs sécrétrices d'insuline, comme dans les tumeurs carcinoïdes dont elle rappelle souvent la structure, les *critères de malignité* sont difficiles à apprécier.

Des tumeurs manifestement carcinomateuses sur le plan structural ont une évolution bénigne en elle-même, alors que des tumeurs manifestement adénomateuses ont une évolution maligne avec métastases.

Dans notre revue de la littérature, nous n'avons appelé « carcinomes » que les cas de malignité réelle, tenant essentiellement à l'existence d'un essaimage à distance ou à un envahissement vasculaire, lymphatique ou pancréatique local [254].

Cette difficulté du diagnostic histologique de malignité sur les seuls critères structuraux et cytologiques est souligné par tous les auteurs [142, 254, 213, 139 bis, 153a, 80], avec l'individualisation de cette catégorie bâtarde lésion à malignité douteuse, à malignité potentielle.

Sur nos 83 observations où les données histologiques sont suffisamment précises, il y a :

- 43 cas de *lésions malignes* (51,9 %) dont 9 seulement ne comportent pas d'essaimage à distance. ZOLLINGER [254, 255, 256, 257] donne un pourcentage identique (50 %);
- 33 cas de *lésions bénignes* (39,7 %);
- 7 cas à malignité potentielle (8,4 %).

Il est de fait que le pourcentage des décès confirmés est plus élevé dans les lésions malignes (72 %) et à malignité potentielle (71 %) que dans les lésions bénignes (60,6 %). Mais l'écart reste modéré et ceci tient au fait que les décès, comme nous l'avons montré, sont essentiellement imputables aux effets (ulcère ou diarrhée) qui sont les mêmes, que la lésion soit bénigne ou maligne, et non à la cause (lésion insulaire).

Cette lésion maligne semble d'ailleurs avoir dans le temps une évolution lente et prolongée. Aussi, même lorsque la diffusion néoplasique paraît au-dessus des ressources chirurgicales, il faut au moins tenter une gastrectomie totale qui vise à la suppression de ses effets et peut donner au malade une durée de survie non négligeable.

D'autre part, chaque fois qu'après exérèse tumorale il y a rechute ulcéreuse ou diarrhéique et qu'une vérification opératoire ou autopsique correcte peut être faite, on trouve soit une lésion oubliée, parfois ectopique, soit des métastases. *Ces métastases, dans un certain nombre de cas, sont manifestement fonctionnelles* (obs. n° 80) et leur exérèse peut être bénéfique. Elles sont avant tout ganglionnaires et hépatiques.

Ainsi, le caractère très particulier de la malignité dans ces lésions insulaires du syndrome de Zollinger-Ellison peut imposer des attitudes thérapeutiques qui, dans d'autres cas, paraîtraient illogiques ou insensées.

Qu'il s'agisse bien de lésions endocrines, tumorales ou non, développées à partir de cellules des îlots de Langerhans, le fait n'est pas douteux.

Mais le diagnostic microscopique de ces tumeurs n'est pas toujours facile, tant avec une tumeur carcinoïde vraie (surtout s'il s'agit d'une hétérotopie duodénale) qu'avec une tumeur exocrine (surtout quand l'architecture tumorale est d'aspect malin). Bien plus, des cas d'association ont été décrits (obs. n° 81, et surtout n° 70 pour la tumeur carcinoïde ; obs. n° 82 pour la tumeur exocrine).

La disposition des cellules tumorales le long des capillaires est très caractéristique d'un tissu endocrine et plaide pour la fonction sécrétrice de ces cellules [257].

Le microscope électronique apporte aussi des arguments de poids en faveur de l'origine langerhansienne des cellules tumorales dont la taille et la distribution du matériel chromatinien et mitochondrial sont identiques à celles des cellules d'îlots normaux et totalement différentes de celles des cellules acineuses [257].

Par contre, le type des cellules langerhansiennes responsables n'est absolument pas précisé.

La seule certitude qui semble acquise est qu'il ne s'agit pas de cellules bêta sécrétrices d'insuline, qui cependant à titre exceptionnel peuvent se trouver dans la tumeur (tumeur mixte : obs. n° 10), ou en coïncidence tumorale (obs. n°s 86, 87). Dans quelques cas, on parle de cellules B « atypiques » (obs. n° 4).

Bien qu'on veuille, sur la foi de quelques cas où ces éléments sont décrits au sein des lésions, rattacher celles-ci aux cellules A (comme dans nos observations Car... et Chri...) ou aux cellules D [61b], il s'avère en règle générale que les cellules tumorales sont *agranuleuses et échappent aux essais de caractérisation par les colorations électives du pancréas insulaire normal* [257].

La multiplicité de ces colorations, dites électives, les modifications que chacun y apporte dans l'espoir d'un meilleur résultat, situent bien leur côté capricieux [97a-b] qui tient aussi aux délais et aux techniques de fixation du tissu pancréatique.

Il n'est pas surprenant non plus que des cellules tumorales plus ou moins différenciées n'aient pas les mêmes critères tinctoriaux que les cellules normales.

Certains auteurs poussant le paradoxe à l'extrême, se demandent même si cette individualisation de types cellulaires différents a une signification réelle et répond à une spécificité fonctionnelle, et s'il ne s'agit pas plus simplement de stades fonctionnels différents, d'un même élément qui aurait un potentiel sécrétoire multiple [178, 231].

Cette impuissance à caractériser le type cellulaire en cause est indiscutablement un handicap pour la connaissance du syndrome [257].

Aussi pensons-nous que les constatations faites sur la tumeur d'un de nos malades (obs. Car...), grâce aux coupes à la congélation et aux colorations des graisses et par examen en polarisation, sont importantes, d'autant que cette *richesse des cellules tumorales en lipides et cristalloïdes* (fig. 2, 3, 4) a, depuis, été retrouvée dans plusieurs cas inédits de syndrome de Zollinger-Ellison, qu'il y ait ou non des lésions endocrines associées [153a-b].

Jusqu'à ce jour, aucun des cas publiés de ce syndrome ne semble avoir bénéficié d'une telle étude, réserve faite de 2 observations. Ainsi GERSTEL (obs. n° 58) constate que le Soudan III met en évidence des gouttelettes graisseuses souvent disposées le long des fibres conjonctives et quelques fines gouttelettes dans le cytoplasme des cellules tumorales. VON PLANTA, de son côté (obs. n° 18), signale une infiltration lipidique vers la périphérie de la tumeur.

Il est certain que les cellules A contiennent normalement des gouttelettes graisseuses entre les grains caractéristiques [231].

Mais la richesse des cellules tumorales en lipides et cristalloïdes plaide plus pour une activité sécrétoire que pour des graisses cytoplasmiques constitutionnelles ou même une banale surcharge graisseuse et on ne peut en conclure qu'il s'agit de tel ou tel élément cellulaire langerhansien.

Cette technique, appliquée à l'étude d'autres lésions pancréatiques (tumeurs insulino-sécrétrices, pancréatites) ou à des tumeurs carcinoides vraies, semble témoigner d'une certaine spécificité en faveur des lésions du syndrome de Zollinger-Ellison, *apportant peut-être le moyen d'unification qui fait défaut aux autres techniques*; mais il est encore trop tôt pour conclure de façon formelle [153b].

Dans le pancréas normal, on retrouve des éléments très riches en granulations lipidiques au niveau des zones centro-acineuses et dans le conjonctif interstitiel péri-canaliculaire.

Cette dernière constatation, jointe à certains détails structuraux fréquemment rencontrés dans les tumeurs du syndrome de Zollinger-Ellison (existence de cellules tumorales au lieu et place des cellules centro-acineuses à distance du foyer tumoral; existence de formations canaliculaires plus ou moins ouvertes, en continuité intime presque syncytiale avec les boyaux tumoraux; existence de cellules de type ganglionnaire) fait soulever un problème d'histogénèse et se demander si ces tumeurs ne pourraient pas naître directement d'éléments cellulaires plus ou moins dispersés dans le pancréas (cellules centro-

acineuses, complexes sympathico-insulaires de VAN CAMPENHOUT [231], cellules de FEYRTER péri-canaliculaires [174]), qui tous justement peuvent donner naissance aux éléments endocrines insulaires [153a].

Tels sont les caractères essentiels des lésions insulaires non sécrétrices d'insuline rencontrées dans le syndrome de Zollinger-Ellison. La question est posée de savoir si la richesse des cellules tumorales en lipides et en cristalloïdes est spécifique de cette lésion langerhansienne, si elle est bien le témoin de l'activité sécrétoire de ces cellules, et si les lipides ne sont pas le support de l'hormone tant cherchée. Dans cette dernière hypothèse, il serait peut-être indiqué de pratiquer des extractions lipidiques pour obtenir une éventuelle hormone active ; c'est peut-être là aussi que réside l'explication de l'échec de l'expérimentation des extraits tumoraux lyophilisés en solution de sérum physiologique.

LA QUESTION DES LÉSIONS ENDOCRINES ASSOCIÉES

Il s'agit d'une question délicate à laquelle nous avons fait plusieurs fois allusion, car elle met en cause l'existence même du syndrome de Zollinger-Ellison.

Dans 30 observations (33,7 %), la lésion langerhansienne non-sécrétrice d'insuline est associée à d'autres lésions endocrines.

En fait, l'examen des endocrines n'a jamais été systématique tant cliniquement qu'à l'autopsie. Il est donc possible que l'association soit en réalité plus fréquente.

Ce matériel comprend :

- 15 hommes ;
- 15 femmes ;

et sur le plan clinique :

- 20 formes ulcéreuses pures ;
- 7 formes ulcéro-diarrhéiques ;
- 3 formes diarrhéiques.

Rien, dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison, ne différencie ces formes de celles où la lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline est isolée. Il peut simplement y avoir des manifestations cliniques associées, en rapport avec la lésion des parathyroïdes, de l'hypophyse ou d'une autre glande.

Globalement, nous avons relevé :

- 17 atteintes anté-hypophysaires ;
- 18 atteintes des parathyroïdes ;
- 19 atteintes des surrénales ;
- 8 atteintes testiculaires ;
- 6 atteintes thyroïdiennes ;
- 2 lésions sécrétrices d'insuline (obs. n^{os} 86, 87).

Dans 18 observations, il s'agit de lésions endocrines multiples.

Dans 12 observations, il n'y a qu'une atteinte glandulaire signalée, une seule observation précisant que les autres endocrines sont normales (obs. n^o 85). Dans ces 12 cas, il y a :

- 4 fois une atteinte hypophysaire ;
- 5 fois une atteinte des parathyroïdes ;
- 3 fois une atteinte des surrénales.

En règle générale, les lésions anté-hypophysaires, parathyroïdiennes et surrénales sont de type hyperplasique ou adénomateux. Les lésions thyroïdiennes et surtout testiculaires sont de type atrophique.

L'expression clinique de ces lésions est loin d'être constante et certaines sont des surprises d'autopsie.

- La lésion hypophysaire, quelquefois maligne, attire souvent l'attention par des signes tumoraux.
- L'hyperparathyroïdisme se traduit plus souvent par des manifestations rénales que par des manifestations osseuses ; l'hypercalcémie et l'hypophosphorémie paraissent des éléments constants, beaucoup plus que l'hypercalciurie.
- Hormis un cas avec volumineuse tumeur (obs. n° 68) et 2 cas de syndrome de Cushing patent (obs. n°s 80, 84), l'atteinte des surrénales est le plus souvent sans expression bio-clinique.

Il semble que le premier travail d'ensemble consacré au problème des adénomes concomitants de plusieurs glandes endocrines, avec atteinte au moins de deux des trois glandes suivantes : hypophyse, parathyroïdes, pancréas endocrine, soit celui d'UNDERDAHL et coll. [230] en 1953.

L'année suivante, WERMER [236], suivi par MOLDAWER et coll. [160], souligne la fréquence de l'association avec une maladie ulcéreuse. Cette fréquence est telle qu'elle exclut une simple coïncidence et WERMER suggère qu'un facteur héréditaire puisse être à la fois responsable de l'ulcère et des tumeurs endocrines.

Mais en 1956, ELLISON [60] intègre certaines de ces observations dans le cadre du syndrome qu'il vient de décrire avec ZOLLINGER, apportant ainsi une autre explication à la maladie ulcéreuse rencontrée dans l'adénomatose polyendocrine.

Cependant l'identification du « facteur ulcérogène » sécrété par la lésion langerhansienne tarde à se produire.

En outre, dans certains cas d'adénomatose diffuse avec ulcère, cette lésion paraît manquer, alors même que les manifestations réa-lisées sont typiques du syndrome de Zollinger-Ellison [234].

Aussi en vient-on à proposer, même lorsque la lésion est présente, des hypothèses qui visent à tout expliquer sans elle.

WERMER [258], suivi par ZINTEL [249], par ROTH [225c], reste fidèle à sa conception génétique des faits. Les ulcères et l'adénomatose seraient transmis comme un caractère autosomique dominant et le

syndrome de Zollinger-Ellison pur ne serait qu'une forme d'expression incomplète de la tare. On peut remarquer à ce propos que le développement embryologique de l'hypophyse, des para-thyroïdes, du pancréas, de l'estomac et du duodénum se fait sensiblement à la même période, vers les quatrième-cinquième semaines [196].

Pour WADDELL et col. [234], le *primum movens* des troubles serait un dysfonctionnement hypothalamique. L'action de l'hypothalamus sur la sécrétion gastrique est prouvée [98, 179]. Elle se fait par une double voie, vagale d'une part, hormonale d'autre part, grâce à l'axe hypophyso-surrénal. Quant à l'apparition des adénomes, elle serait sous la dépendance d'un hyperfonctionnement secondaire de l'anté-hypophyse avec hypersécrétion de stimulines ; pour expliquer les adénomes insulaires, les auteurs citent FOA, selon qui l'hypophyse exercerait une action trophique sur les cellules A. Mais cette conception est fortement battue en brèche par ZOLLINGER et CRAIG [254] qui rappellent l'échec de la vagotomie dans le traitement de l'hypersécrétion gastrique de ces malades et le taux normal ou bas des cortico-stéroïdes urinaires lorsqu'ils ont été dosés.

Pour RUSSEFIELD et coll. [198], pour FISHER et coll. [69, 70], pour RUDOLF et coll. [197], le point de départ serait la déficience primitive du fonctionnement d'une glande endocrine périphérique (atrophie testiculaire, en particulier dans leurs observations : cf. nos 73, 79, 81). Celle-ci provoquerait une transformation hyperplasique ou adénomateuse, amphophile ou basophile, de l'anté-hypophyse. Il y aurait alors production en grande quantité de stimulines qui, à leur tour, détermineraient l'hyperplasie ou l'adénomatose des autres endocrines. L'hypersécrétion gastrique relèverait à la fois d'une action directe de l'hypophyse génératrice d'hyperplasie des cellules bordantes, et d'une action indirecte liée à l'hyperactivité secondaire des autres endocrines.

Cette conception appelle spécialement les critiques de ROTH et VILARDELL [196] qui, contrairement à FOA cité par WADDELL [234], n'admettent pas l'existence d'un effet trophique de l'anté-hypophyse sur les îlots, non plus d'ailleurs qu'une stimuline agissant sur les parathyroïdes.

D'autre part, l'action ulcérogène de l'hyperactivité des parathyroïdes et des surrénales reste à prouver : c'est du moins l'impression qui se dégage de la revue de la littérature que nous avons faite [16, 46, 62, 76, 98, 99, 100, 108, 115, 116, 123, 129, 159, 164, 173, 200, 210, 211, 214, 221, 256, 257].

Certes, on ne peut nier que les surrénales puissent jouer un rôle dans la régulation de la sécrétion gastrique [98]. Il n'est pas douteux

non plus que l'hyperplasie des corticales se retrouve plus souvent à l'autopsie des ulcéreux que des non-ulcéreux [16, 62, 100]. Mais qu'elle s'accompagne toujours d'un hyperfonctionnement bio-clinique, le fait est douteux [100, 257]. D'ailleurs, au cours du syndrome de Cushing, si la sécrétion gastrique peut être augmentée [129], il est loin d'y avoir un accroissement de l'incidence des ulcères [129, 257]. Il paraît donc difficile de retenir une responsabilité ulcérogène de l'hyperplasie ou de l'adénome des surrénales dans le syndrome d'adénomatose. L'observation n° 80 est, sur ce point, assez caractéristique puisque la survenue du syndrome de Cushing n'entraîne pas de rechute ulcéro-diarrhéique chez cette malade guérie depuis deux ans par l'exérèse de toutes les lésions langerhansiennes et sans que la gastrectomie soit absolument totale.

Que l'hyperparathyroïdisme, qui dans le syndrome d'adénomatose serait plus spécialement dû à une hyperplasie à cellules principales [36, 37], s'accompagne avec une grande fréquence de manifestations digestives, le fait est certain [200]. Mais les avis sont partagés quant à la fréquence réelle de l'ulcère confirmé. JACKSON [116] pense que l'hyperparathyroïdisme ne fait qu'extérioriser une tendance ulcéreuse latente qui serait très grande dans la population en général. Mais surtout, ZOLLINGER et CRAIG [257], OSTROW et coll. [173] constatent que l'hyperparathyroïdisme s'accompagne plus souvent d'un ulcère quand il fait partie d'une adénomatose polyendocrine. Ceci plaide plus pour une autre responsabilité ulcérogène que l'hyperplasie ou l'adénome des parathyroïdes. D'ailleurs, dans 2 de nos observations au moins (obs. n°s 67, 87), la guérison confirmée de l'hyperparathyroïdisme n'a en rien modifié l'évolutivité de la maladie ulcéreuse.

D'autres auteurs encore [78, 100] considèrent que le syndrome de Zollinger-Ellison n'a pas d'individualité réelle et n'est qu'un aspect dégradé de l'adénomatose sans que le pancréas soit plus spécialement responsable des manifestations gastro-intestinales.

Enfin, sans préjuger du *primum movens*, MURPHY et coll. [164] propose une dernière interprétation : l'hypersécrétion gastrique, la maladie ulcéreuse, la diarrhée, les adénomes ou l'hyperplasie de l'hypophyse, des para-thyroïdes, du pancréas et des surrénales ne seraient que les éléments d'un syndrome complexe où les lésions endocrines ne sont pas en elles-mêmes ulcérogènes.

Cette multiplicité des hypothèses, qui d'ailleurs pour la plupart se recoupent plus ou moins, nous paraît témoigner surtout de leur insuffisance.

Notre impression, qui rejoint l'affirmation de ZOLLINGER et CRAIG [257], est qu'il n'y a pas en fait de cas d'adénomatose polyendocrine avec ulcère *complètement étudiés* où la preuve d'une lésion insulaire à cellules non-B n'ait pas été apportée. Ceci nous paraît plaider en faveur de sa responsabilité dans l'apparition de l'ulcère.

On ne peut nier non plus les observations de plus en plus nombreuses qui apportent la preuve de l'effet thérapeutique indiscutable sur les manifestations digestives de l'exérèse tumorale pancréatique. C'est ainsi qu'OBERHELMAN [171], argumentant RUDOLF et coll. [197], fait état de 8 cas non publiés où la seule exérèse de la lésion langerhansienne a fait céder et l'hypersécrétion et la maladie ulcéreuse, avec un recul de deux ans et demi pour le premier malade.

LE FACTEUR "ULCEROGENE"

Tout porte à croire, comme l'ont envisagé ZOLLINGER et ELLISON dès leur premier travail [250], que la lésion langerhansienne non-sécrétrice d'insuline est la cause de l'hypersécrétion acide par action humorale directe sur les cellules bordantes de l'estomac, et, par son intermédiaire, de la maladie ulcéreuse et de la diarrhée.

C'est à DRAGSTEDT que revient le mérite d'avoir le premier attiré l'attention sur la possibilité d'un facteur ulcérogène d'origine pancréatique [48].

Reprenant en effet les expériences plus anciennes de MANN et WILLIAMSON (1923), d'ELMAN et HARTMAN (1931), il constate :

- que la dérivation externe complète des sécrétions pancréatiques provoque constamment chez le chien l'apparition d'ulcères duodénaux ;
- que l'occlusion permanente des canaux pancréatiques, qui certes supprime l'arrivée du suc pancréatique alcalin dans le duodénum mais entraîne aussi une dégénérescence de la glande, n'est suivie d'ulcère que dans 29 % des cas.

Par contre, sur 300 chiens pancréatectomisés, il ne voit paradoxalement survenir que 4 ulcères.

POTH et coll. [180, 181, 182] reprennent alors l'étude de la question avec l'idée que l'effet « protecteur » de la pancréatectomie est dû au diabète qu'elle entraîne. Ils montrent effectivement l'action ulcérogène de l'hypoglycémie insulinique chez l'animal.

Nous avons vu ce qu'il faut penser de l'hyperinsulinisme endogène comme cause d'ulcère chez l'homme. Il n'est pas douteux non plus que l'insuline n'est pas en cause dans le syndrome de Zollinger-Ellison, puisque le propre de la lésion langerhansienne est justement de n'en pas sécréter.

Décrivant leurs premières observations, ZOLLINGER et ELLISON [250] reprennent à leur tour cette hypothèse du facteur ulcérogène

pancréatique qu'ils adoptent, et se demandent s'il ne pourrait pas s'agir du *glucagon* qu'on sait sécrété par les cellules A des îlots [12, 13].

Déjà auparavant, POTH et FROMM [182] avaient évoqué son rôle possible, mais sans le confirmer.

ZOLLINGER et ELLISON isolent du plasma de leur malade (obs. n° 11), une fraction électrophorétique identique à celle que donne le glucagon additionné à un plasma témoin. Ils vérifient sur le chat l'action hyperglycémiante de cette fraction.

Dans la discussion qui suit leur communication, POTH [183a] montre que l'injection I.V. de glucagon entraîne une augmentation de l'activité gastrique.

Depuis, d'autres auteurs ont cherché à mettre en évidence la même fraction électrophorétique sans y parvenir (obs. n°s 16, 66, 71, 81, 87), sauf FISHER et FLANDREAU (obs. n° 79).

Mais ce sont surtout les recherches expérimentales suscitées par le travail de ZOLLINGER et ELLISON qui conduisent rapidement à l'abandon du glucagon comme possible facteur ulcérogène [59, 223, 168, 192, 219, 54, 35]. Son rôle apparaît plus comme celui d'un inhibiteur de la motricité gastrique, du volume de la sécrétion et de sa richesse en HCl et en pepsine, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Seul le travail de JOW et coll. chez des rats [122] est en contradiction. Certes les auteurs confirment, pour les mêmes doses, les précédents résultats ; par contre, avec de très fortes doses, ils obtiennent une augmentation du volume de la sécrétion gastrique et surtout de la production d'HCl et de pepsine qui ne serait pas influencée par la vagotomie.

Quoi qu'il en soit, l'étape « glucagon » a vécu [257].

Les analogies entre les tumeurs du syndrome de Zollinger-Ellison et les carcinoides digestifs sont indiscutables [85, 86, 153a]. Aussi certains auteurs ont-ils voulu incriminer la sérotonine [227]. Il semble d'ailleurs que l'ulcère soit noté avec une fréquence inhabituelle au cours des carcinoïdes [111, 145, 206, 215], mais l'action de la sérotonine et de ses dérivés sur la sécrétion gastrique tend plutôt à un effet inhibiteur [170, 206, 239].

Toujours est-il que les recherches de la sérotonine ou de ses dérivés ont été effectuées sans succès chez plusieurs malades (obs. n°s 21, 40, 55, 70). Dans un cas, il existait même des manifestations de flush (obs. n° 55). En outre, des essais de mise en évidence de sérotonine dans les tumeurs n'ont pas abouti [215, 227].

La sérotonine ne peut donc pas être retenue comme sécrétion tumorale du syndrome de Zollinger-Ellison [257].

DRAGSTEDT et OBERHELMAN se sont demandés dès le début [50] s'il ne pouvait pas s'agir d'une sécrétion tumorale de *gastrine*, hypothèse qu'ils n'ont pu confirmer [168], sans pour autant l'abandonner [170].

Une sécrétion continue de *gastrine* (telle qu'elle résulte d'un geste chirurgical gastrique incomplet) réalise d'ailleurs à s'y méprendre le tableau du syndrome de Zollinger-Ellison [24, 246, 168, cas n° 3]; mais elle cède à la résection secondaire du moignon antro-duodéal.

Il est pour le moins remarquable que, comparativement aux efforts faits pour essayer de prouver le rôle du glucagon, il n'y ait eu que peu de tentatives d'expérimentation utilisant le matériel tumoral lui-même.

LOUGHRIDGE, NEILL et WILLIS [143] étudient sur le chien et comparativement au glucagon, un *broyat en solution physiologique* de la tumeur de leur malade (obs. n° 71).

Ils n'observent ni action hyperglycémiante, ni action sur la sécrétion gastrique.

POTH, CLEVELAND et NASH [184] étudient sur des rats préparés par la technique de Shay modifiée, un *extrait frais en solution physiologique* de la tumeur de leur malade (obs. n° 75).

Les contrôles comprennent un groupe de rats témoins, un groupe de rats injectés avec un extrait de pancréas normal de chien, un groupe de rats injectés avec un extrait de pancréas humain non tumoral.

Les résultats sont les mêmes (volume et acidité) dans le groupe injecté avec la tumeur que dans les deux premiers groupes de contrôle. Par contre, les résultats obtenus dans le dernier groupe de contrôle témoignent d'un effet inhibiteur.

En outre, ils injectent par voie I.V. à des chiens l'extrait tumoral et surveillent pouls, T.A., respiration : ils ne trouvent ni effet presseur, ni effet dépresseur.

Ils concluent à l'absence d'activité physiologique spécifique de l'extrait tumoral.

OSBORNE, BROWN et LE COMPTE [172] n'ont qu'un matériel tumoral minime et ancien provenant du malade de DONALDSON et coll. (obs. n° 78). Ils en font *deux broyats en solution physiologique*, qu'ils dialysent pendant des temps différents. Ils testent les deux dialysats et les deux résidus correspondants sur des chiens vagotomisés et porteurs d'une poche gastrique isolée, type Heidenhain. Ils comparent les résultats avec ceux de tissus humain préparés dans les mêmes conditions.

Ils concluent à l'existence d'une stimulation brève de la sécrétion acide de l'estomac dont ils jugent uniquement sur la chute du pH et pensent pouvoir préciser certains caractères de la substance responsable qui résiste à la réfrigération prolongée, supporte l'autolyse *post-mortem*, est soluble dans l'eau et diffuse à travers les membranes semi-perméables ; elle est différente de l'histamine, de l'insuline et du glucagon ; elle n'est pas présente dans les préparations de contrôle provenant de foie et de pancréas humains.

Mais ce résultat positif concorde mal avec les échecs des autres auteurs utilisant aussi des extraits en sérum physiologique, et suscite des réserves.

Beaucoup plus probantes nous paraissent les constatations de GREGORY, TRACY, FRENCH et SIRCUS [104], qui d'abord connaissent l'échec en utilisant un *extrait en solution physiologique* de la tumeur de leur malade (obs. n° 44).

Ils préparent alors un second extrait par la méthode qu'ils ont mise au point pour extraire la gastrine de l'antré. Ils testent cet extrait qui est injecté par voie sous-cutanée à un chien vagotomisé et porteur d'une fistule gastrique. Il détermine une importante élévation de la sécrétion acide sans influencer la sécrétion de pepsine : cette réponse est celle que donne typiquement la gastrine. A poids égal, la tumeur apparaît quarante-cinq fois plus active que la muqueuse antrale. L'extrait ne contient ni histamine ni insuline. Les auteurs se refusent toutefois, pour l'instant, à affirmer l'identité de la substance « *gastrin-like* » et de la gastrine.

Nous ferons état maintenant des faits expérimentaux inédits que nous avons pu mettre en évidence à propos de notre second malade. Chri...

ÉTUDES SÉCRÉTOIRES EXPÉRIMENTALES

Deux séries de recherches ont été entreprises dans ce sens :

- d'une part, pour tenter de mettre en évidence une éventuelle substance excito-sécrétoire dans le tissu pancréatique tumoral de notre malade ;
- d'autre part, pour chercher à caractériser, dans les urines et le plasma de ce sujet, cette même substance ou l'un de ses dérivés métaboliques ayant conservé une activité pro-sécrétoire.

A) METHODOLOGIE

1° L'action des divers produits testés sur la sécrétion gastrique a été expérimentée chez le rat non anesthésié par la méthode de la fistule trans-duodéno-gastrique *.

2° Les divers échantillons ont été injectés au rat trente minutes avant l'établissement de la fistule.

a) Les fragments pancréatiques prélevés opératoirement avaient été congelés sur la neige carbonique, puis lyophilisés. En ce qui concerne le tissu tumoral, la quantité injectée, en suspension dans le sérum physiologique, répond pour chaque animal à 83 mg d'extrait lyophilisé dans 1 cm³ de sérum.

Pour le pancréas sain prélevé dans les mêmes conditions, la quantité est la même.

La suspension a subi une homogénéisation par Ultraturax avant injection.

b) Les urines ont été prélevées sitôt après leur émission et 1 cm³ injecté par voie intra-musculaire.

c) La même quantité de sérum sanguin, administrée par la même voie, a été utilisée pour un troisième type d'essais.

3° Etant donné les résultats relativement dispersés que donne la méthode, il est nécessaire de multiplier les essais de contrôle pour chaque étude.

a) Le pancréas tumoral est donc confronté au pancréas sain.

b) Pour les urines et le sérum, on compare les échantillons :

— du syndrome de Zollinger-Ellison avant et après opération ;

— d'un ulcère duodénal dans les mêmes conditions ;

— d'un sujet opéré pour hernie hiatale ;

— d'un sujet non opéré.

Les prélèvements sont faits dans des délais identiques avant et après l'acte opératoire.

B) RESULTATS

1° ETUDES UTILISANT LES INJECTIONS DE TISSUS PANCRÉATIQUES

Qu'il s'agisse de tissu tumoral ou de tissu sain, on observe :

— une baisse du volume sécrétoire ;

(*) S. BONFILS, G. ROSSI et A. LAMBLING, « Etude de la sécrétion gastrique du rat par fistule duodénale », *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.*, 1958, 3, 977-981.

- une baisse de l'acidité libre, plus marquée avec le pancréas sain qu'avec le pancréas tumoral ;
- une diminution du débit acide, un peu plus marquée également avec le pancréas sain.

Les modifications des électrolytes (Cl, Na, K) sont corrélatives de ces résultats.

	<i>Témoins</i>	<i>Pancréas tumoral</i>	<i>Pancréas sain</i>
Achlorhydrie	32	4	5
H+	102	15	11
Vol.	4.2 ± 2.3	3	3.3
A.L.	34 ± 15,6	27	19
A.T.	62 ± 18,2	54	56
Cl	132 ± 21	130	131
Na	85 ± 12	87	106
K	9 ± 2,7	10	6,52
P. tamp.	28 ± 11,1	27	36
Débit H+	0,155 ± 0,104	0,100	0,066

L'impression générale est donc que la baisse sécrétrice ne représente pas un phénomène propre à l'un des deux tissus testés. Peut-être même ne s'agit-il que de la conséquence de l'injection de protéines étrangères. Nous regrettons de ne pas avoir testé simultanément des broyats de rein ou de foie, dont les résultats nous auraient permis de confirmer ou infirmer cette hypothèse. Il n'en reste pas moins que nos constatations se rapprochent de celles de POTH, CLEVELAND et NASH [184].

2° ETUDES UTILISANT LES INJECTIONS D'URINE

C'est dans ces conditions qu'ont été obtenus les résultats les plus intéressants, comme en témoigne le tableau.

- a) Comparant, en dehors de tout acte opératoire, les 4 sujets étudiés, nous trouvons que 3 d'entre eux ont des résultats tout à fait comparables : ce sont les témoins. En effet, sur les trois groupes de rats testés (soit 26 animaux au total), le volume sécrétoire est compris entre 2,7 et 4,6 cm³ ; l'acidité libre entre 29 et 44 mEq/l ; le débit acide entre 0,107 et 0,143 mEq. A l'opposé, chez les animaux testant les urines du syndrome de Zollinger-Ellison, on trouve un volume et débit sécrétoire beaucoup plus élevés (respectivement 5,4 cm³ et 0,231 mEq).

- b) Au quatrième jour après l'intervention, les différences sont plus nettes encore, et ce dans tous les domaines. Le débit acide en particulier est, chez les rats testant le syndrome de Zollinger, le triple de celui des autres groupes.
- c) Au delà de ce délai (neuvième et seizième jour), les chiffres se normalisent subitement, le volume sécrétoire demeurant malgré tout un peu élevé.

	Sérums toutes séries	Urines pré- opérat.	Urines post-opératoires		
			4 ^e jour	9 ^e jour	16 ^e jour
Zollinger :					
— AL = 0	2/10	2/7	0/6	0/5	2/4
— V	3,8	5,4	7,4	5,5	5
— AL	29	41	50	30	35
— DH +	0,100	0,231	0,365	0,142	0,128
Ulcère duodénal :					
— AL = 0	3/9	1/6	0/4	1/4	
— V	1,8	2,7	2,3	2,7	
— AL	18	44	31	23	
— DH +	0,033	0,120	0,085	0,076	
Hernie :					
— AL = 0	4/14	1/7	1/4		
— V	3,3	2,8	3,8		
— AL	40	38	28		
— DH +	0,152	0,107	0,106		
Non opéré :					
— AL = 0	0/6	3/13			
— V	5,2	4,6			
— AL	26	29			
— DH +	0,124	0,143			

3° ETUDES UTILISANT LES INJECTIONS DE SÉRUM

Tous les résultats ont été regroupés indépendamment de la chronologie, car aucune modification n'a suivi l'acte opératoire.

Une série est franchement anormale : celle du malade atteint de l'ulcère duodénal, dont le sérum semble provoquer une baisse sécrétoire importante.

Par contre, chez le sujet atteint de syndrome de Zollinger-Ellison, toutes les valeurs sont dans les limites de la normale, quoique sur le versant inférieur.

C) INTERPRETATION

La méthode utilisée n'a pas permis de mettre en évidence une substance sécrétagogue dans le tissu pancréatique sain ou tumoral. Ceci peut tenir au test, insuffisamment sensible, ou à la préparation de l'extrait. On peut, par exemple, supposer que le choc protéique est susceptible de camoufler une action pro-sécrétoire. Il n'est pas douteux, en tout cas, que GREGORY et coll. n'ont obtenu leurs résultats qu'en utilisant une technique d'extraction particulière.

Par contre, la présence dans les urines d'un produit sécrétagogue paraît tout à fait vraisemblable. C'est ce que semblent montrer nos résultats, tout en laissant apparaître un paradoxe : la chute retardée de cette activité pro-sécrétoire après l'exérèse pancréatique. Sans doute cette exérèse n'avait pas supprimé tout le tissu tumoral, comme l'a montré la suite de l'évolution. Nous pensons cependant que cette chute retardée est plutôt due à une libération massive de substance sécrétagogue au moment de l'acte opératoire, substance dont l'élimination ne se produit qu'avec une certaine lenteur.

Au terme de cette étude des données expérimentales, et même si elle n'a pas encore livré tout son secret, *il nous paraît difficile aujourd'hui de nier l'existence d'une substance de nature hormonale sécrétée par la lésion insulaire du syndrome de Zollinger-Ellison et douée d'un pouvoir sécrétagogue gastrique.*

LE TRAITEMENT

« The principles of surgical treatment must be considered elastic until sufficient clinical experience has accumulated. »

ZOLLINGER et MAC PHERSON [252]

Nous avons vu tout au long de ce travail que le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ne peut être que *chirurgical* et qu'il est dominé par le souci de supprimer l'hypersécrétion gastrique responsable de tous les maux.

Le tout est de savoir si l'on peut se contenter de l'exérèse de la lésion langerhansienne, ou s'il faut faire plus, c'est-à-dire une gastrectomie totale associée, comme le préconise ZOLLINGER.

Ce choix des moyens est un problème délicat à propos duquel les prises de position sont rares dans la littérature.

Les publications qui nous ont paru les plus instructives sont :

- celle de ZOLLINGER et MAC PHERSON [252];
- celle d'OBERHELMAN, NELSEN et DRAGSTEDT [168];
- celle de ZOLLINGER et ELLIOTT [253];
- celle de WILKINSON, SIMMS II, FLOYD, BLANK, GRADY et MAC KNIGHT [241], et sa discussion avec les interventions de PRIESTLEY [187], ELLISON [63a], ZOLLINGER [255] et WILKINSON [242];
- celles enfin de ZOLLINGER et CRAIG [254, 257].

Nous rappellerons d'abord quelques faits qui n'ont pas manqué de peser en faveur de telle ou telle attitude thérapeutique.

Ce sont :

- l'extraordinaire fréquence des lésions malignes avec leur corollaire de récidives *in situ*, ou à distance, sous forme de métastases souvent fonctionnelles ;
- la lenteur évolutive cependant de ces lésions malignes qui implique un risque « tumoral » vrai relativement modéré ;

- la fréquence des lésions multiples ou diffuses ;
- la fréquence des localisations extra-pancréatiques ;
- le risque essentiel de méconnaître des lésions petites, profondes ou ectopiques ;
- le fait que la plus petite portion de l'estomac suffit à assurer la récidence ulcéreuse si la substance ulcérogène est encore sécrétée.

Pour WILKINSON et coll. [241], qui ne nient pas toutefois l'opportunité de la gastrectomie totale dans certains cas précis de lésions manifestement malignes, pour OBERHELMAN et coll. [168], l'acte thérapeutique essentiel et suffisant est *l'exérèse complète de la lésion langerhansienne*, c'est-à-dire *la pancréatectomie totale de sécurité*. Vu la fréquence des lésions multiples et des lésions malignes, elle seule peut supprimer le risque inhérent à une résection segmentaire, à savoir l'oubli de l'une d'entre elles qui aurait échappé à l'exploration chirurgicale du pancréas ; elle supprime du même coup le risque de transformation maligne d'un adénome ainsi méconnu et laissé en place. En outre, cette pancréatectomie totale serait moins grave et moins inconfortable que la gastrectomie totale. Aujourd'hui, en effet, on a les moyens de pallier efficacement la double insuffisance exocrine et endocrine qui en résulte.

Pour ZOLLINGER et coll. [252, 253, 254, 255, 257], en ne s'attaquant qu'à la lésion langerhansienne, même au prix d'une pancréatectomie totale, on ne peut jamais être certain d'avoir réalisé une exérèse vraiment complète : les tumeurs ectopiques sont en effet fréquentes, les métastases aussi et souvent fonctionnelles. Dès lors, le seul fait qu'il existe de l'estomac, même si le malade a déjà subi une gastrectomie 2/3 et une vagotomie, suffit pour réamorcer un cycle évolutif d'hypersécrétion et d'ulcères à répétition. On peut ainsi se trouver amené à pratiquer, chez un malade déjà privé de pancréas, une gastrectomie totale de nécessité, créant des conditions de survie pour le moins précaires (obs. n° 21). Mieux vaut donc *réaliser d'emblée la gastrectomie totale associée à une exérèse aussi complète que possible des lésions langerhansiennes, mais qui restera en deçà de la pancréatectomie totale*. Même s'il doit y avoir oubli d'une lésion ou apparition de métastases, elles seront alors impuissantes à déclencher une nouvelle évolution ulcéreuse. *La gastrectomie totale est le seul moyen de mettre un terme au danger d'un retour de l'hypersécrétion et des ulcères*. En outre, par sa thérapeutique substitutive qui se limite à des injections espacées de vitamine B12, elle serait moins astreignante que la pancréatectomie totale qui impose au contraire un traitement de remplacement quotidien, et le diabète pancréatoprive est loin d'être toujours facile à équilibrer (obs. n° 79 par exemple).

PRIESTLEY [187] se demande pour sa part si de telles attitudes de principe ne risquent pas de dépasser leur but. Il faut certes considérer la gravité de la maladie en cause, mais aussi les risques de la gastrectomie totale comme de la pancréatectomie totale qui ont une mortalité opératoire d'environ 20 %, sans parler de leurs inconvénients à long terme. Faire courir ces risques à un malade qui n'aurait qu'un adénome unique et bénin à même de guérir définitivement par une excision limitée, paraît excessif.

On ne peut d'ailleurs nier les résultats spectaculaires obtenus dans quelques cas (obs. n^{os} 44, 49, 54, 55, 57) où le seul traitement mis en œuvre est celui de la lésion langerhansienne, au prix d'une exérèse à minima.

Malgré l'intérêt qui en résulterait sur le plan pratique, il est difficile de tirer des conclusions des résultats opératoires : d'abord parce qu'il s'agit d'un syndrome trop récemment individualisé et que le recul du temps manque pour juger des guérisons ; ensuite parce que les auteurs sont imprécis sur le temps durant lequel s'est exercée la surveillance post-opératoire lorsqu'ils parlent de guérison : bien souvent les malades ont été perdus de vue au bout de quelques mois et il est possible que certains que nous tenons ici pour vivants soient en fait décédés.

Dans 46 observations seulement sur les 89 que nous avons réunies, le diagnostic de la lésion langerhansienne a été fait opératoirement.

- a) Dans 3 de ces cas, l'extension néoplasique est telle qu'on doit se contenter d'une biopsie (obs. n^{os} 13, 37, 69), sans même faire une gastrectomie totale : la survie n'excède pas quatre mois pour la plus longue, la durée globale d'évolution depuis l'apparition des premières manifestations étant respectivement de vingt ans, cinq ans et cinq ans.
- b) Dans 2 autres cas d'extension néoplasique, on ne fait qu'une gastrectomie étendue avec vagotomie : survie contrôlée d'au moins onze mois (obs. n^o 28) et de plus d'un an (obs. n^o 68), puis malades perdus de vue.
- c) Dans 5 cas, le traitement de la lésion langerhansienne se révèle incomplet (lésions résiduelles du pancréas, ou métastases) ; il n'y a eu ni gastrectomie totale ni pancréatectomie totale. La survie n'excède pas deux mois pour la plus longue : 3 malades meurent de l'évolution persistante du syndrome (obs. Chri..., n^{os} 32 et 86), un de collapsus post-opératoire (obs. n^o 71) et un de pancréatite aiguë post-opératoire (obs. n^o 84).

d) Dans 4 autres cas, le traitement de la lésion langerhansienne se révèle complet ; la mort n'en survient pas moins.

— Une malade survit un an dans un état précaire après gastrectomie et pancréatectomie totales (obs. n° 21) : décès dans les suites opératoires d'une occlusion.

— Un malade qui a subi une gastrectomie subtotale et pancréatectomie totale ne peut être équilibré de son diabète pancréatoprive et ne survit que quelques semaines (obs. n° 79).

— Un malade meurt au huitième jour après gastrectomie subtotale, vagotomie et pancréatectomie caudale, par broncho-pneumonie (obs. n° 81).

— Une malade avec gastrectomie subtotale, vagotomie et pancréatectomie corporéo-céphalique meurt au soixantième jour, cachectique, après lâchage de l'anastomose gastro-jéjunale et fistule (obs. n° 70).

e) Dans un autre cas, il y a une survie de trois ans après exérèse tumorale isolée (obs. n° 2), puis viennent les métastases et le décès.

f) Une dernière malade enfin se suicide quelques mois après l'exérèse tumorale isolée (obs. n° 56).

Ainsi, chaque fois que l'exérèse lésionnelle a été complète et qu'il y a eu malgré tout décès, on ne peut parler d'échec « du principe » de cette exérèse : les décès sont imputables à des complications post-opératoires et non à la reprise évolutive du syndrome.

Par contre, il semble bien que pour les observations Chri..., n°s 32 et 86, la gastrectomie totale — beaucoup plus que la pancréatectomie totale — aurait eu des chances d'éviter les complications fatales.

g) Nous ne retiendrons pas les observations de 7 malades qui ont été opérés, mais dont on ignore totalement s'ils ont ou non survécu à cet acte opératoire.

h) *Restent alors 23 observations qui font état d'une guérison et où les malades seraient vivants.*

— Dans 8 d'entre elles, les auteurs ne disent que guérison sans mentionner de délais. On trouve 2 cas d'exérèse tumorale isolée (obs. n°s 44 et 54), 4 cas de gastrectomie totale avec pancréatectomie plus ou moins étendue mais jamais totale (obs. n°s 40, 41, 67 et 75), 2 cas de gastrectomie subtotale avec vagotomie et pancréatectomie partielle (obs. n°s 60 et 61).

— Dans 6 observations, les délais de surveillance post-opératoire n'excèdent pas quelques mois. On trouve 1 cas d'exérèse tumo-

rale isolée (obs. n° 55), 2 cas de gastrectomie totale avec hémipancréatectomie gauche (obs. n° 87) ou excision tumorale (obs. n° 39), 1 cas de pancréatectomie totale avec gastrectomie subtotale et vagotomie (obs. n° 19), 2 cas de gastrectomie subtotale et vagotomie et excision tumorale et des métastases (obs. n°s 16 et 25).

— Finalement, on ne trouve que 9 observations où les délais de surveillance post-opératoire dépassent un an.

	<i>Interventions itératives contre l'ulcère</i>	<i>Chirurgie globale finale</i>	<i>Durée de la surveillance post-opératoire</i>	<i>Nature de la lésion</i>
Obs. Car... ..	0	Gastro-entér. + vago- tomie + hémipancréat. gauche	Plus de 2 ans	Maligne
Obs. n° 4	+	Gastrect. 90 % + vago- tomie + pancréat. queue	Plus de 13 mois	Bénigne
Obs. n° 11	+	Gastrect. totale + vago- tomie + excision tumo- rale	Plus de 5 ans	Maligne
Obs. n° 15	+	Gastrect. 2/3 + duo- déo-pancréat. subt. (sauf queue)	Plus de 27 mois	Maligne
Obs. n° 22	+	Gastrect. totale + vago- tomie + hémipancréat. gauche	Plus de 2 ans	Hyperplasie diffuse
Obs. n° 24	+	Gastrect. 95 % + vago- tomie + hémipancréat. gauche	Plus de 30 mois	Maligne
Obs. n° 49	0	Excision tumorale	Plus d'un an	Bénigne
Obs. n° 57	0	Excision tumorale	Plus de 14 mois	Bénigne
Obs. n° 80	+	Gastrect. subt. + vago- tomie + hémipancréat. gauche + exérèse métast.	Plus de 2 ans	Maligne

L'étude des 23 observations de « guérison » montre donc que la pancréatectomie totale ne paraît pas être indispensable : une seule survie lui est imputable (obs. n° 19). La gastrectomie totale, par contre, a été faite dans 8 cas, dont une fois par nécessité après échec de l'hémi-pancréatectomie gauche (obs. n° 41). Dans tous les autres cas, l'exérèse complète des lésions langerhansiennes (qui a pu nécessiter une pancréatectomie étendue mais jamais totale) paraît avoir été suffisante pour assurer la guérison, la chirurgie gastrique associée ayant été faite le plus souvent avant que le diagnostic exact soit posé.

En définitive, il nous semble logique de proposer l'attitude thérapeutique suivante :

1. LE DIAGNOSTIC, PARFOIS PRESENTI CLINIQUEMENT (obs. Chri...), EST FAIT DÈS LA PREMIÈRE INTERVENTION

- a) Il y a une tumeur ; elle est apparemment unique ; il n'y a pas de métastases décelables.

— *Prendre le risque d'une exérèse tumorale « à minima », surtout s'il s'agit cliniquement d'une forme diarrhéique pure. Cette exérèse peut suffire à elle seule.*

— *Si les circonstances obligent à agir en même temps sur l'ulcère, prendre aussi le risque de ne faire que le minimum.*

— *Mais en cas d'échec, vérifier qu'il n'y a pas de tumeur « grossière », ectopique ou pancréatique, primitivement mécon nue, et faire une gastrectomie totale doublée d'une hémi-pancréatectomie gauche ; c'est en effet dans le corps et la queue du pancréas que siègent la plupart des lésions et l'histologie pourra déceler une tumeur microscopique ou même une hyperplasie.*

- b) On se trouve d'emblée devant des lésions tumorales multiples ou manifestation malignes avec métastases.

Préférer à la pancréatectomie totale, l'exérèse à la fois économique et la plus complète possible de toutes les lésions visibles et palpables, métastases y compris, et faire en même temps une gastrectomie totale.

2. LE DIAGNOSTIC N'EST FAIT QU'EN SECONDE MAIN, A L'OCCASION D'UNE RÉINTERVENTION MOTIVÉE PAR LA MALADIE ULCÉREUSE

Comme le plus souvent on doit reprendre la gastrectomie, autant faire de principe une gastrectomie totale et traiter la tumeur insulaire à la demande.

3. LE DIAGNOSTIC EST PRESSENTI CLINIQUEMENT, MAIS LA RECHERCHE PER-OPÉRATOIRE D'UNE TUMEUR INSULAIRE EST NÉGATIVE

a) Faire une hémipancréatectomie gauche dans un but avant tout diagnostique (cf. § 1a).

b) En outre, si le malade a déjà été opéré sans succès pour sa maladie ulcéreuse, associer une gastrectomie totale.

c) Par contre, si le malade n'a jamais été opéré, se contenter d'une gastrectomie subtotale et d'une vagotomie.

Mais s'il survient une rechute, à plus forte raison si l'examen histologique de la pièce de pancréatectomie a été positif, ne pas hésiter à faire une gastrectomie totale.

4. EN CAS DE LÉSIONS ENDOCRINES ASSOCIÉES, il faut mettre en œuvre le traitement approprié à chacune, les principes thérapeutiques que nous venons d'exposer restant par ailleurs les mêmes.

ESSAI D'INTERPRETATION

Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous semble qu'on puisse regarder le syndrome de Zollinger-Ellison comme une maladie endocrine pancréatique non-bêta, à extériorisation digestive, l'hyper-sécrétion hormonale responsable de cette dernière relevant d'une tumeur ou d'une hyperplasie.

Les cellules de ces lésions insulaires répondent mal aux essais d'identification par les colorations électives classiques. Par contre, elles seraient riches en lipides et en corps réfringents.

L'hormone sécrétée serait voisine de la gastrine et se retrouverait dans les urines des malades.

Tout comme un hyperinsulinisme, un hyperparathyroïdisme, une acromégalie, ce syndrome peut exister à l'état isolé, ou bien au contraire se manifester dans le cadre d'une maladie poly-endocrine.

Dès lors, que la cause de celle-ci soit hypothalamique, hypophysaire ou génétique, la discussion reste ouverte.

La connaissance de ce syndrome apporte indiscutablement un élément nouveau dans la compréhension de certains aspects de la maladie ulcéreuse.

C'est lui sans doute qu'il faut voir derrière les « intractable ulcers » et les « intractable hypersecretions » étudiés par KIRSNER et PALMER * en 1948, donc bien avant le travail princeps de ZOLLINGER et ELLISON.

C'est lui aussi qu'il faut rechercher derrière les ulcères de siège inhabituel, rendant compte justement de ces localisations atypiques à la fin du duodénum et au début du jéjunum.

(*) KIRSNER (J.B.), LEVIN (E.) and PALMER (W.L.). — Observation on the excessive nocturnal gastric secretion in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 11, 598, 1948.

CONCLUSIONS

Le syndrome de Zollinger-Ellison (S.Z.-E.) est étudié à partir de 89 cas dont 87 recueillis dans la littérature et 2 personnels.

Il est compris dans sa conception clinique la plus large qui rend la lésion insulaire pancréatique à cellules non-B responsable :

- de formes ulcéreuses pures (57,3 % des cas);
- de formes ulcéro-diarrhéiques (29,2 % des cas);
- et de formes diarrhéiques (13,5 % des cas);

par l'intermédiaire de la formidable hypersécrétion gastrique acide qu'elle détermine.

Le S.Z.-E. est une maladie de l'adulte qui frappe les deux sexes pratiquement à égalité et à un âge moyen de 44,9 ans.

Globalement, l'ulcère existe dans 86,5 % des cas et la diarrhée seulement dans 42,7 % des cas.

— La localisation initiale de la maladie ulcéreuse, avant toute chirurgie, se situe en aval du pylore dans 93 % des cas. Elle est de siège atypique dans 35 % des cas, essentiellement au delà de l'ampoule de Vater. Elle est multiple dans 29 % des cas.

Plus de 80 % des ulcéreux ont extériorisé des complications : hémorragies digestives dans 44 % des cas, perforations dans 37 %. Plus de 10 % des malades ont à la fois des accidents hémorragiques et perforatifs. Assez souvent, les hémorragies et les perforations sont itératives.

Par ses récurrences, elle oblige à des interventions chirurgicales multiples qui, à part la gastrectomie totale, sont vouées à l'échec si la lésion langerhansienne n'est pas découverte et traitée conjointement. Ainsi chez 76,7 % des ulcéreux, il y a au moins une rechute d'ulcère peptique post-opératoire.

Enfin, 82 % des décès relevés dans les formes ulcéreuses lui sont directement imputables.

- 31,7 % des cas avec diarrhée sont des formes diarrhéiques pures. 68,3 % au contraire sont des formes ulcéro-diarrhéiques, la diarrhée précédant l'ulcère 3 fois sur 4.

Il y a une stéatorrhée dans 23,6 % des cas, une hypokaliémie dans 23,6 % des cas. Celle-ci peut s'accompagner de manifestations cardiaques, neuro-musculaires ou rénales.

24 % des décès relevés dans les formes diarrhéiques en général sont directement imputables aux perturbations biologiques qu'elles entraînent.

Les formes ulcéro-diarrhéiques semblent grevées d'une mortalité plus forte.

La diarrhée, enfin, réagit de façon spectaculaire à l'exérèse de la lésion langerhansienne.

Diarrhée et ulcères sont sous la dépendance directe de l'accroissement de la sécrétion gastrique.

Cet accroissement, comme nous le montrons, porte électivement sur la sécrétion acide. Tout se passe comme si l'estomac était en « galop permanent ».

Le volume de la sécrétion et le débit d'acidité libre peuvent atteindre des chiffres considérables. Il en résulte une acidité pathologique du milieu duodéno-jéjunal dont il est facile d'imaginer les conséquences.

Les modifications sécrétoires qui ne sont ni d'origine vagale ni d'origine antrale vont de pair, comme nous l'avons constaté, avec une hyperplasie des glandes gastriques fundiques intéressant électivement les cellules bordantes.

Cette hypersecrétion ne cède qu'à la gastrectomie totale qui supprime sa source, ou à l'exérèse de la lésion langerhansienne qui supprime sa cause.

La lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline est :

- de siège pancréatique dans 94,1 % des cas ;
- tumorale dans 95,3 % des cas ;
- unique dans 64,7 % des cas ;
- et maligne dans 51,9 % des cas.

Il y a :

- une hyperplasie adénomateuse des îlots dans 11,7 % des cas ;
- des tumeurs ectopiques dans 15,3 % des cas.

Lorsqu'il y a une lésion à la fois tumorale et pancréatique (89,4 % des cas), 3 fois sur 4 sa localisation est corporéo-caudale.

La tumeur pancréatique enfin peut être microscopique.

La seule certitude concernant le type cellulaire de la lésion langerhansienne est qu'il ne s'agit pas des cellules B sécrétrices d'insuline.

Dans quelques cas, dont les nôtres, les cellules A paraissent en cause. Ailleurs, ce sont les cellules D. Mais dans la règle, la plupart des cellules tumorales semblent indifférenciées.

Aussi pensons-nous que les constatations faites sur la tumeur d'un de nos malades, grâce aux coupes à la congélation et aux colorations des graisses et par examen en polarisation, sont importantes, d'autant que cette richesse des cellules tumorales en lipides et cristalloïdes a, depuis, été retrouvée dans plusieurs cas inédits de S.Z.-E. Est-elle spécifique des lésions insulaires responsables de ce syndrome, témoigne-t-elle d'une activité sécrétoire, les lipides sont-ils le support d'une hormone ? Autant de questions, autant d'hypothèses de travail.

Dans 33,7 % des cas, la lésion langerhansienne non insulino-sécrétrice est associée à d'autres lésions endocrines. Cette constatation a fait mettre en doute l'individualité du S.Z.-E., par rapport au syndrome d'adénomatose poly-endocrine au cours duquel la fréquence de la maladie ulcéreuse paraît remarquable. Quelle que soit l'hypothèse pathogénique invoquée à la base de ce syndrome, les différents auteurs dénie à la lésion insulaire, comme d'ailleurs aux autres atteintes endocrines, une responsabilité directe dans la maladie ulcéreuse.

En réalité, tout porte à croire, comme l'avaient envisagé ZOLLINGER et ELLISON dès leur premier travail, que la lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline est la cause de l'hypersécrétion acide par action humorale directe sur les cellules bordantes de l'estomac, et, par son intermédiaire, de la maladie ulcéreuse et de la diarrhée.

Les cas sont de plus en plus nombreux qui montrent que les manifestations digestives ne cèdent réellement qu'à la suppression de cette lésion ; à défaut, il faut une gastrectomie totale, c'est-à-dire la suppression de « l'organe-cible ». Ces deux notions dominent les indications chirurgicales chez ces malades.

Mais la substance sécrétée, manifestement de type hormonal, n'a pas encore livré son secret.

L'isolement d'une substance de type « gastrine », à partir d'une tumeur insulaire responsable d'un S.Z.-E. typique, par GREGORY et coll., apparaît comme un premier pas vers cette connaissance.

La mise en évidence d'une activité sécrétagogue sur l'estomac du rat, à partir des urines d'un de nos malades opéré pour un S.Z.-E. typique, en est un second.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble qu'on puisse regarder le syndrome de Zollinger-Ellison comme une maladie endocrine pancréatique d'hyperfonctionnement et d'origine non-bêta.

Tout comme une hyperinsulinisme, un hyperparathyroïdisme, une acromégalie, ce syndrome peut exister à l'état isolé, ou bien, au contraire, se manifester dans le cadre d'une maladie poly-endocrine. Que la cause de celle-ci soit hypothalamique, hypophysaire ou génétique, la discussion reste ouverte.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
CONTE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. AMENDOLA (F.H.). — Islet cell tumor of the pancreas. (*Arch. Surg.*, 59, 928-932, 1949.)
2. « A new syndrome. » (*Lancet*, 2, 1151-1152, 1957.)
3. ARON (E.), LEGER (L.) et FÉKÉTÉ (F.). — Ulcère digestif et tumeur langerhansienne (syndrome de Zollinger et Ellison). (*Presse Méd.*, 69, 143-145, 1961.) (Obs. n° 47.)
4. ATSMON (A.), FRANK (M.), NATHAN (P.) and DE VRIES (A.). — Recurrent acute hyperparathyroidism with severe gastro-intestinal manifestations. Report of a case with recovery after removal of a parathyroid adenoma. (*Gastroenterology*, 39, 83-89, 1960.)
5. BALLS (K.F.), NICHOLSON (J.T.L.), GOODMAN (H.L.) and TOUCHSTONE (J.C.). — Functioning islet-cell carcinoma of the pancreas with Cushing's syndrome. (*J. Clin. Endoc. Metab.*, 19, 1134-1143, 1959.)
6. BANGLE (R. Jr.). — Factors influencing the staining of Beta-cell granules in pancreatic islets with various basic dyes, including paraldehyde-fuchsin. (*Am. J. Path.*, 32, 349-362, 1956.)
7. BASIAN (H.) and ZEIFER (H.D.). — Chronic recurrent peptic ulceration associated with multiple endocrinopathies. (*Ann. Surg.*, 152, 885-899, 1960.) (Obs. n° 68.)
8. BAUMGARTNER (C.J.) and REYNOLDS (J.L.). — Functioning metastases from islet-cell tumor of the pancreas. Control with corticotropin (A.C.T.H.). (*Arch. Surg.*, 70, 793-800, 1955.)
9. BAUMGARTNER (C.J.). — In discussion de [27].
10. BECK (I.T.), FLETCHER (H.W.), Mc KENNA (R.D.) and GRIFF (H.). — Effect of small and massive doses of prednisone on gastric secretory activity. (*Gastroenterology*, 38, 740-749, 1960.)
11. BELL (J.W.). — Cité par [254, 257]. (Obs. n° 54.)
12. BENCOSME (S.A.), LIEPA (E.) and LAZARUS (S.S.). — Glucagon content of pancreatic tissue devoid of Alpha cells (22042). (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 90, 387-392, 1955.)
13. BENCOSME (S.A.) and FREI (J.). — Relation of glucagon to Alpha cells of the pancreas (22339). (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 589-592, 1956.)
14. BENSLEY (R.R.). — Studies on the pancreas of the guinea pig. (*Am. J. Anat.*, 12, 297-388, 1911.)

N.B. : (Obs. n° ...), en fin de référence, indique le n° sous lequel nous avons retenu l'observation dans notre étude des cas publiés.

15. BERES (P.), WENGER (J.) and KIRSNER (J.B.). — The use of I¹³¹ triolein in the study of absorptive disorders in man. (*Gastroenterology*, 32, 1-16, 1957.) (Obs. n° 35.)
16. BIGGART (J.H.) and WILLIS (J.). — Peptic ulceration and endocrine disease in necropsy material. (*Lancet*, 2, 938-939, 1960.)
17. BILLINGTON (B.P.). — Gastric secretion and the Zollinger-Ellison syndrome. (*Lancet*, 1, 886-887, 1959.)
18. BLACK (B.M.) and ZIMMER (J.F.). — Hyperparathyroidism with particular reference to treatment. (*Arch. Surg.*, 72, 830-837, 1956.)
19. BLOOM (W.). — A new type of granular cell in the islets of Langerhans of man. (*Anat. Rec.*, 49, 363-371, 1931.)
20. BOURGEOIS (P.), ROGÉ (J.), CLÉMENT (D.), MARTIN (E.) et DESCAMPS (J.). — Syndrome d'hypercorticisme et cancer pancréatique de type langerhansien. (*Bul. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 75, 665-671, 1959.)
21. BRADLEY (R.L.), KLEIN (M.M.) and LEVY (F.). — Gastric heterotopic pancreas with hemorrhage. (*Gastroenterology*, 30, 297-300, 1956.)
22. BROWN (C.H.), NEVILLE (W.E.) and HAZARD (J.B.). — Islet-cell adenoma, without hypoglycemia, causing duodenal obstruction. (*Surgery*, 27, 616-620, 1950.) (Obs. n° 49.)
23. BROWN (H.), HARGREAVES (H.P.) and TYLER (F.H.). — Islet cell adenoma of pancreas. Metabolic studies on a patient treated with corticotrophin and cortisone. (*Arch. Int. Med.*, 89, 951-960, 1952.)
24. BROWN (C.H.) and MERLO (M.). — The clinical importance of antral gastrin. Report of a case with persistent marginal ulcer associated with continued secretion of gastrin. (*Am. J. Dig. Dis.*, 5, 159-167, 1960.)
25. BRUNSCHWIG (A.). — Large islet-cell tumor of the pancreas. (*Surgery*, 9, 554-560, 1941.)
26. BUSARD (J.M.) and WALTERS (W.). — Heterotopic pancreatic tissue. Report of a case presenting symptoms of ulcer and review of the recent literature. (*Arch. Surg.*, 60, 674-682, 1950.)
27. BUSTEED (F.F.) and SPEIR (E.B.). — A case of islet-cell carcinoma of the pancreas associated with peptic ulceration of the jejunum. (*Arch. Surg.*, 74, 703-708, 1957.) (Obs. n° 15.)
28. CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, case 39501 - AUB (J.C.), CASTLEMAN (B.), WYMAN (S.M.), NARDI (G.L.), HEYMANS (C.), KRANE (S.M.) and MOLDAWER (M.P.). — (*New Eng. J. Med.*, 249, 990-993, 1953.)
29. CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, case 40081. — (*New Eng. J. Med.*, 250, 334-340, 1954.) (Obs. n° 83.)
30. CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, case 43242. BENSON (A.J. Jr.), CASTLEMAN (B.), ST AUBIN (P.M.G.), DREYFUSS (J.), CULVER (P.J.), POINT (W.), DONALDSON (G.A.), LERMAN (J.) and TOLL (G.D.). — (*New Eng. J. Med.*, 256, 1153-1157, 1957.) (Obs. n° 61.)

31. CASE RECORDS OF THE MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, case 46221. ZOLLINGER (R.M.), DREYFUSS (J.R.), CASTLEMAN (B.), SIMEONE (F.A.), HUGGINS (C.E.) and WADDELL (W.R.). — (*New Eng. J. Med.*, 262, 1132-1139, 1960.) (Obs. n° 69.)
32. CAZES (B.). — Ulcères et tumeurs pancréatiques associées. Essai sur l'hyper-sécrétion acide gastrique au cours des ulcères. (*Presse Méd.*, 67, 899-900, 1959.)
33. CHAKFEH (A.K.). — Les adénomes pancréatiques ulcérogènes. Contribution à l'étude du syndrome de Zollinger-Ellison. (*Thèse Médecine*, Paris (n° 1037, Université), décembre 1958, dact. 60 p.)
34. CHEARS (W.C. Jr), THOMPSON (J.E.), HUTCHESON (J.B.) and PATTERSON (C.O.). — Pancreatic islet tumor with severe diarrhea. (*Am. J. Med.*, 29, 529-533, 1960.) (Obs. n° 55.)
35. COHEN (N.), MAZURE (P.), DREILING (D.A.) and JANOWITZ (H.D.). — The effect of glucagon on histamine-stimulated gastric secretion in man. (*Gastroenterology*, 39, 48-54, 1960.)
36. COPE (O.), KEYNES (W.M.), ROTH (S.I.) and CASTLEMAN (B.). — Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands. A new entity in the surgery of hyperparathyroidism. (*Ann. Surg.*, 148, 375-388, 1958.) (Obs. n° 61.)
37. COPE (O.). — In discussion de [36].
38. CRAIG (J.S.), ANDERSON (J.R.) and Mc FARLANE (P.S.). — Islet cell tumors of pancreas: with report of three cases. (*Glasgow Med. J.*, 31, 296-307, 1950.) (Obs. n° 3.)
39. CUNNINGHAM (L.), HAWE (P.) and EVANS (R.W.). — Islet-cell tumour of the pancreas with unusual clinico-pathological features. (*Brit. J. Surg.*, 29, 319-324, 1952.)
40. DALL (J.H.C.) and MELROSE (A.G.). — Gastric hypersecretion. (*Lancet*, 1, 258, 1959.)
41. DEBRAY (C.), HARDOUIN (J.-P.), CERF (M.), LAUMONNIER (R.) et MARTIN (E.). — Etude histologique du pancréas au cours de certaines affections abdominales (ulcères gastro-duodénaux, cancers gastriques, gastrectomisés, lithiases biliaires, pancréatites). A propos de 25 observations. (*Pathologie et Biologie*, 7, 1437-1448, 1959.)
42. DE CASTRO BARBOSA (J.J.), DOCKERTY (M.B.) and WAUGH (J.M.). — Pancreatic heterotopia. Review of the literature and report of 41 authenticated surgical cases of which 25 were clinically significant. (*Surg. Gyn. Obst.*, 82, 527-542, 1946.)
43. DESNEUX (J.-J.), MUSIN (L.), GOFFIN (R.), DELCOURT (R.) et GUÉRITTE (G.). — Notes sur un cas d'ulcères récidivants par syndrome de Zollinger-Ellison. (*Acta Gastroent. Belg.*, 23, 336-344, 1960.) (Obs. n° 27.)
44. DEVEREAUX (R.G.) and RIDER (J.A.). — Gastric aberrant pancreas associated with gastric ulcer. Report of a case. (*Gastroenterology*, 37, 779-782, 1959.)

45. DONALDSON (R.M. Jr), VOM EIGEN (P.R.) and DWIGHT (R.W.). — Gastric hypersecretion, peptic ulceration and islet-cell tumor of the pancreas (the Zollinger-Ellison syndrome). Report of a case and review of the literature. (*New Eng. J. Med.*, 257, 965-970, 1957.) (Obs. n° 78.)
46. DONEGAN (W.L.) and SPIRO (H.M.). — Parathyroids and gastric secretion. (*Gastroenterology*, 38, 750-759, 1960.)
47. DOTEVALL (G.). — Incidence of peptic ulcer in diabetes mellitus. (*Acta Med. Scand.*, 164, 463-477, 1959.)
48. DRAGSTEDT (L.R.). — Pathogenesis of gastroduodenal ulcer. (*Arch. Surg.*, 44, 438-451, 1942.)
49. DRAGSTEDT (L.R.), OBERHELMAN (H.A. Jr), EVANS (S.O.) and RIGLER (S.P.). — Antrum hyperfunction and gastric ulcer. (*Ann. Surg.*, 140, 396-404, 1954.)
50. DRAGSTEDT (L.R.) and OBERHELMAN (H.A. Jr). — In discussion de [250]. (Obs. n° 7.)
51. DRAGSTEDT (L.R.). — The physiology of the gastric antrum. (*Arch. Surg.*, 75, 552-557, 1957.)
52. DRAGSTEDT (L.R.). — Physiology of the gastric antrum and its relation to surgery. (*Am. J. Dig. Dis.*, 4, 834-845, 1959.)
53. DRAGSTEDT (L.R.). — Cause of peptic ulcer. (*J. Am. Med. Ass.*, 169, 203-209, 1959.)
54. DREILING (D.A.) and JANOWITZ (H.D.). — The effect of glucagon on gastric secretion in man. (*Gastroenterology*, 36, 580-581, 1959.)
55. DUBOST (Cl.). — Le syndrome de Zollinger-Ellison. (*J. Chirurgie*, 75, 314-315, 1958.)
56. DUFF (G.L.) and MURRAY (E.G.D.). — The pathology of islet-cell tumors of the pancreas. (*Am. J. Med. Sc.*, 203, 437-451, 1942.)
57. DUPUY (R.). — Le cancer de la tête du pancréas. (*Rev. Praticien*, 10, 2493-2502, 1960.)
58. EISEMAN (B.) and MAYNARD (R.M.). — A non-insulin producing islet cell adenoma associated with progressive peptic ulceration (the Zollinger-Ellison syndrome). (*Gastroenterology*, 31, 296-304, 1956.) (Obs. n° 87.)
59. EISEMAN (B.). — In discussion de [60].
60. ELLISON (E.H.). — The ulcerogenic tumor of the pancreas. (*Surgery*, 40, 147-170, 1956.) (Obs. n°s 12, 13, 14, 34, 77.)
61. ELLISON (E.H.):
 - a) In discussion de [168].
 - b) In discussion de [157].
62. ELLISON (E.H.), ABRAMS (J.S.) and SMITH (D.J.). — A post mortem analysis of 812 gastroduodenal ulcers found in 20.000 consecutive autopsies, with emphasis on associated endocrine disease. (*Am. J. Surg.*, 97, 17-30, 1959.)

63. ELLISON (E.H.) :
 - a) In discussion de [241].
 - b) In discussion de [197].
64. ELMAN (R.) and HARTMANN (A.F.). — Spontaneous peptic ulcers of duodenum after continued loss of total pancreatic juice. (*Arch. Surg.*, 23, 1030-1040, 1931.)
65. EVERT (J.A.), BLACK (B.M.) and DOCKERTY (M.B.). — Primary nonspecific ulcers of the small intestine. (*Surgery*, 23, 185-200, 1948.)
66. FARRAR (T.), Mc BURNEY (R.P.) and SANDERS (R.L.). — Recurrent stomal ulcer, refractive to repeated operative procedures. An additional case of ulcerogenic tumor of the pancreas. (*Am. J. Gastroent.*, 31, 641-646, 1959.) (Obs. n° 23.)
67. FELDMAN (M.) and WEINBERG (T.). — Aberrant pancreas: a cause of duodenal syndrome. (*J. Am. Med. Ass.*, 148, 893-898, 1952.)
68. FISHER (E.R.) and HASKELL (A.E.). — Combined Gomori methods for demonstration of pancreatic alpha and beta cells. (*Am. J. Clin. Path.*, 24, 1433-1434, 1954.)
69. FISHER (E.R.) and FLANDREAU (R.H.). — Multiple endocrine tumors and peptic ulcer. (*Gastroenterology*, 32, 1075-1094, 1957.) (Obs. n° 79.)
70. FISHER (E.R.) and HICKS (J.). — Further pathologic observations on the syndrome of peptic ulcer and multiple endocrine tumors. (*Gastroenterology*, 38, 458-466, 1960.) (Obs. n° 81.)
71. FISHER (B.). — In discussion de [197].
72. FOLEY (M.P.), SNELL (A.M.) and CRAIG (W.M.). — Anterior pituitary tumor associated with cachexia, hypoglycemia and duodenal ulcer. (*Am. J. Med. Sc.*, 198, 1, 1939.)
73. FORD (T.J. Jr), JORDAN (G.L. Jr), ERICKSON (E.E.) and FREEMAN (R.G.). — Recurrent gastro-jejunal ulceration and islet-cell carcinoma of the pancreas. (*Arch. Surg.*, 75, 272-276, 1957.) (Obs. n° 16.)
74. FORSHALL (I.), RICKMAN (P.P.) and HALL (E.G.). — An unusual islet-cell tumour of the pancreas. (*Brit. J. Surg.*, 40, 181-184, 1952.)
75. FORTY (F.) and BARRETT (G.M.). — Peptic ulceration of the third part of the duodenum associated with islet-cell tumours of the pancreas. (*Brit. J. Surg.*, 40, 60-63, 1952.) (Obs. n° 32.)
76. FRAME (B.) and HAUBRICH (W.S.). — Peptic ulcer and hyperparathyroidism. A survey of 300 ulcer patients. (*Arch. Int. Med.*, 105, 536-541, 1960.)
77. FRANK (H.A.). — In discussion de [36].
78. FRANKSSON (C.), HELLSTROM (J.), HULTQUIST (G.) and PERMAN (G.). — Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroids and islet-cell hyperplasia and adenomata of the pancreas associated with gastro-duodeno-jejunal ulcer. (*Acta Chir. Scand.*, 118, 270-277, 1959-1960.) (Obs. n° 67.)

79. FRANTZ (V.K.). — Adenomatosis of islet-cells, with hyperinsulinism. (*Ann. Surg.*, 119, 824-844, 1944.)
80. FRANTZ (V.K.). — Tumors of the pancreas. (*Atlas of Tumor Pathology*, Section VII, 1959.) (Obs. n° 46.)
81. FREIDELL (H.V.), DICKSON (D.R.) and RYDELL (J.R.). — Ulcerogenic tumor of pancreas. Case report. (*Am. J. Gastroent.*, 31, 58-61, 1959.) (Obs. n° 38.)
82. FRIEDMAN (N.B.). — Chronic hypoglycemia. Report of two cases with islet adenoma and changes in the hypophysis. (*Am. J. Path.*, 27, 994-1010, 1939.)
83. FURBETTA (D.), SANTUCCI (F.). — Rara sindrome ipofisaria : tumore ipofisario, acromegalia, ipoglicemia, lesioni ulcerative gastroduodenali. (*Riforma Med.*, 66, 673-678, 1952.)
84. GARIN (Ch.) et COUDERT. — Deux cas de pancréas aberrants avec ulcères gastro-duodénaux. (*Lyon Méd.*, 167, 197-201, 1942.)
85. GEPTS (W.). — Tumoren der eilandjes van Langerhans. (*Tijdschrift voor Gastroent.*, 2, 605-616, 1959.)
86. GEPTS (W.), DESNEUX (J.-J.) et HENROTIN (E.). — Tumeur insulaire à cellules argento-réductrices. (*Acta Gastroent. Belg.*, 23, 162-169, 1960.)
87. GERBER (B.C.) and SHIELDS (T.W.). — Simultaneous duodenal carcinoid and non-Beta cell tumors of the pancreas. Two tumors of high ulcerogenic potentiel. (*Arch. Surg.*, 81, 377-388, 1960.) (Obs. n° 70.)
88. GERSTEL (G.). — Über multiple tumoren der drüsen mit innerer sekretion bei einem akromegalen. (*Frankf. Zschr. Path.*, 52, 485-499, 1938.) (Obs. n° 58.)
89. GOLDMAN (L.). — In discussion de [36]. (Obs. n° 63.)
90. GOMORI (G.). — A differential stain for cell types in the pancreatic islets. (*Am. J. Path.*, 15, 497-500, 1939.)
91. GOMORI (G.). — Observations with differential stains on humain islets of Langerhans. (*Am. J. Path.*, 17, 395-406, 1941.)
92. GOMORI (G.). — Pathology of the pancreatic islets. (*Arch. Path.*, 36, 217-232, 1943.)
93. GOMORI (G.). — Aldehyde-fuchsin : a new stain for elastic tissue. (*Am. J. Clin. Path.*, 20, 665-666, 1950.)
94. GONDARD (L.). — Tumeurs insulaires du pancréas non insulinogènes et syndrome de Zollinger-Ellison d'après 61 observations. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 49, 1217-1249, 1960.) (Obs. n° 42.)
95. GORDON (B.S.) and OLIVETTI (R.G.). — Carcinoma of the islets of Langerhans. Review of the literature and report of two cases. (*Gastroenterology*, 9, 409-424, 1947.) (Obs. n° 76.)
96. GOTI ITURRIAGA (J.L.) et OBREGON ICAZA (J.L.). — Nésidioblastome du pancréas. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 48, 1732-1734, 1959.)

97. GOULON (M.), MERCIER (J.-N.), REILLY (J.) et LAPORTE (A.) :
 a) Carcinome langerhansien responsable de diarrhée chronique, d'hypokaliémie sévère avec paralysies et d'hypoglycémie. Hypokaliémie par transfert et par déplétion. (*Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 75, 578-590, 1959.) (Obs. n° 53.)
 b) Carcinome langerhansien responsable d'hypersécrétion gastrique acide, de diarrhée chronique, d'hypokaliémie sévère avec paralysies et d'hypoglycémie. (*Semaine Hôp. Paris*, 36, 812-824, 1960.) (Obs. n° 53.)
98. GRAY (S.J.). — Present status of endocrine influence upon the stomach and their relationship to peptic ulcer disease. (*Gastroenterology*, 37, 412-420, 1959.)
99. GRAY (S.J.). — In discussion de [122, 10, 46]. *Gastroenterology*, 38, 760-762, 1960.
100. GRAY (S.J.). — The adrenal glands and peptic ulcer. (*Gastroenterology*, 39, 553-557, 1960.) (Obs. n° 80.)
101. GREENLEE (H.B.), LONGHI (E.H.), GUERRERO (J.D.), NELSEN (T.S.), EL-BEDRI (A.L.) and DRAGSTEDT (L.R.). — Inhibitory effect of pancreatic secretin on gastric secretion. (*Am. J. Physiol.*, 190, 396-402, 1957.)
102. GREENLEE (H.B.), NELSEN (T.S.) and DRAGSTEDT (L.R.). — The effect of pancreatic fistula on gastric secretion. (*Arch. Surg.*, 79, 1004-1008, 1959.)
103. GREGORY (R.A.) and TRACY (H.J.). — The preparation and properties of gastrin. (*J. Physiol.*, 149, 70P-71P, 1959.)
104. GREGORY (R.A.), TRACY (H.J.), FRENCH (J.M.) and SIRCUS (W.). — Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger-Ellison syndrome. (*Lancet*, 1, 1045-1048, 1960.) (Obs. n° 44.)
105. GUICHARD (A.), FAYOLLE (J.) et PHILIPPE (G.). — L'ulcère hypoglycémique gastro-duodéal. L'hypoglycémie pré, para et post-ulcéreuse. La pathologie ulcéreuse de révélation chirurgicale. L'hypoglycémie du terrain ulcéreux. (*Presse Méd.*, 64, 1618-1621, 1956.)
106. GUICHARD (A.). — Ulcère gastro-duodéal d'hyperfonctionnement. Hypergastrie ulcérogène. (*Revue Lyon Méd.*, 5, 249-268, 1957.)
107. HAUBRICH (W.S.). — In discussion de [122, 10, 46]. *Gastroenterology*, 38, 760-762, 1960.)
108. HELLSTROM (J.). — Hyperparathyroidism and gastro-duodenal ulcer. (*Acta Chir. Scand.*, 116, 207-221, 1958-1959.) (Obs. n° 67.)
109. HENDRICK (J.W.), DAVIS (J.S.) and SHAMBLIN (J.L. Jr.). — Ulcerogenic tumors of the pancreas. (*Am. J. Surg.*, 97, 92-97, 1959.) (Obs. n° 24, 25.)
110. HOBLE (R.E.). — Cité par [156].
111. HORSLEY (G.W.) and GOLDEN (B.N.). — Carcinoid tumors of the duodenum (collective review). (*Surg. Gyn. Obst.*, 105, 417-424, 1957 [*Int. Abs. Surg.*].)
112. HOWARD (J.E.), FOLLIS (R.H. Jr), YENDT (E.R.) and CONNOR (T.B.). — Hyperparathyroidism. Case report illustrating spontaneous remission due

- to necrosis of adenoma, and a study of incidence of necrosis in parathyroid adenomas. (*J. Clin. Endoc. Metab.*, 13, 997-1008, 1953.)
113. HOWARD (J.M.), MOSS (N.H.) and RHOADS (J.E.). — Collective review: hyperinsulinism and islet-cell tumors of the pancreas; with 398 recorded tumors. (*Surg. Gyn. Obst.*, 90, 417-455, 1950 [*Int. Abs. Surg.*].)
114. HUDOCK (J.J.), WANNER (H.) and REILLY (C.J.). — Acute massive gastrointestinal hemorrhage associated with pancreatic heterotopic tissue of the stomach. (*Ann. Surg.*, 143, 121-125, 1956.)
115. « Is peptic ulcer and endocrin disease ? » (*Lancet*, 1, ..., 1959) :
- a) LEADING ARTICLES, pp. 133-134.
 - b) CELESTIN (L.R.), pp. 204-205.
 - c) KEYNE (W.M.), pp. 309-310.
 - d) WELBOURN (R.B.), CLARKE (S.D.) and NEILL (D.W.), pp. 416-417.
 - e) PENDER (B.), p. 579. (Obs. n° 39.)
 - f) LEVENE (M.), pp. 681-682. (Obs. n° 26.)
116. JACKSON (C.E.). — The association of peptic ulcer with hereditary hyperparathyroidism. (*Gastroenterology*, 37, 35-37, 1959.)
117. JANOWITZ (H.D.) and CROHN (B.B.). — Hyperinsulinism and duodenal ulcer. A rare clinical combination. (*Gastroenterology*, 17, 578-580, 1951.)
118. JENKINS (H.P.). — In discussion de [250]. (Obs. n° 8.)
119. JOHNSON (H.D.) :
- a) The pathogenesis of peptic ulcers. (*Lancet*, 2, 515-517, 1957.)
 - b) The classification and principles of treatment of gastric ulcers. (*Lancet*, 518-520, 1957.)
120. JOHNSON (T.A.) and KALSER (M.H.). — The pancreas: current contributions of clinical interest. (*Gastroenterology*, 39, 469-496, 1960.)
121. JONES (T.W.) and HARKINS (H.N.). — The mechanism of inhibition of gastric secretion by the duodenum. (*Gastroenterology*, 37, 81-86, 1959.)
122. JOW (E.), WEBSTER (D.R.) and SKORYNA (S.C.). — Effects of glucagon and insulin on gastric secretion in rats. (*Gastroenterology*, 38, 732-739, 1960.)
123. KIRSNER (J.B.) (Moskowitz). — The parathyroids and peptic ulcer. (*Gastroenterology*, 34, 145-149, 1958.) (Obs. n° 64.)
124. KIRSNER (J.B.). — Cité par [156]. (Obs. n° 35.)
125. KIRSNER (J.B.). — In discussion de [122, 10, 46]. *Gastroenterology*, 38, 760-762, 1960. (Obs. n° 64.)
126. KIRSNER (J.B.) and PALMER (W.L.). — Symposium on peptic ulcer: introduction. (*Am. J. Med.*, 29, 723-725, 1960.)
127. KNIGHT (W.). — Pancreatic component of peptic ulcer disease. (*Am. J. Dig. Dis.*, 4, 910-920, 1959.)
128. KOCH (E.). — Die erbliche-erwachsenen-mucoviscidosis und ihre beziehungen zur ulkuserkrankheit. (*Dtsch. Med. Wschr.*, 84, 1773-1784, 1959.)

129. KYLE (J.S.), LOGAN (J.S.), NEILL (D.W.) and WELBOURN (R.B.). — Influence of the adrenal cortex on gastric secretion in man. (*Lancet*, 1, 664-666, 1956.)
130. LAIDLAW (G.F.). — Nesidioblastoma, the islet cell tumor of the pancreas. (*Am. J. Path.*, 14, 125-134, 1938.)
131. LAMBLING (A.), BERNIER (J.-J.) et BADOZ-LAMBLING (J.). — L'exploration fonctionnelle de l'estomac. Méthode d'appréciation de l'estomac acide et de l'estomac alcalin. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 49, 1073-1102, 1960.)
132. LANE (M.A.). — The cytological characters of the areas of Langerhans. (*Am. J. Anat.*, 7, 409-422, 1907.)
133. LAURENCE (G.). — La chirurgie en 1960. (*Rev. Praticien*, 10, 2559-2577, 1960.)
134. LAZARIUS (S.S.). — A combined periodic acid-Schiff trichrome stain. (*Arch. Path.*, 66, 767-772, 1958.)
135. LEGER (L.) et CAZES (B.). — Hypersécrétion gastrique, ulcère digestif, tumeur langerhansienne non insulino-gène. Syndrome de Zollinger et Ellison. (*Presse Méd.*, 66, 958-961, 1958.)
136. LEGER (L.) et DÉTRIE (P.). — Lésions pancréatiques et ulcères digestifs. (*Mém. Acad. Chir.*, 86, 406-409, 1960.)
137. LEGER (L.), KOBEL (J.-J.) et CAZES (B.). — Pancréatite chronique et ulcère gastro-duodénal. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 49, 727-751, 1960.)
138. LEGER (L.), DÉTRIE (P.) et RANTY (J.). — Relations entre ulcères digestifs et pancréatite chronique. Les ulcères digestifs de la lipomatose du pancréas. Vers un élargissement du syndrome de Zollinger-Ellison. A propos de quelques faits personnels. (*Presse Méd.*, 68, 1830-1832, 1960.)
139. LEGER (L.), PRÉMONT (M.) et GUYET-ROUSSET. — Les carcinomes langerhansiens. (*J. Chirurgie*, 80, 291-315, 1960.) (Obs. n° 47, 56.)
- 139 bis. LÉONARD (P.). — A propos d'une tumeur insulaire chez un diabétique. (*Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 36, 43-56, 1961.)
140. LEVIN (E.), PALMER (W.L.) and KIRSNER (J.B.). — Observation on the diagnosis, treatment and course of gastric ulcer. Evaluation of gastric irradiation as an adjunct in medical treatment. (*J. Am. Med. Ass.*, 156, 1383-1389, 1954.)
141. LLOYD (P.C.). — A case of hypophyseal tumor with associated tumor-like enlargement of the parathyroids and islands of Langerhans. (*Bul. Johns Hopkins Hosp.*, 45, 1-14, 1929.)
142. LOPEZ-KRUGER (R.) and DOCKERTY (M.B.). — Tumors of the islets of Langerhans. (*Surg. Gyn. Obst.*, 85, 495-511, 1947.)
143. LOUGHRIDGE (J.S.), NEILL (D.W.) and WILLIS (J.). — Zollinger-Ellison syndrome. Report of a case. (*Brit. J. Surg.*, 48, 158-160, 1960.) (Obs. n° 71.)
144. Mac CORMACK (L.J.), SKILLERN (P.G.) and HOERR (S.O.). — Multiple, simultaneously occurring, endocrine tumors. (*Am. J. Path.*, 32, 632, 1956.)

145. Mac DONALD (R.A.). — A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. Report of four new cases of the carcinoid syndrome. (*Am. J. Med.*, 21, 867-878, 1956.)
146. Mac GREGOR (K.H.). — Gastrojejunocolic fistula with associated islet-cell tumors of the pancreas. (*Am. J. Surg.*, 96, 98-101, 1958.)
147. MACHELLA (T.E.), RHOADS (J.E.) and HOBLER (R.E.). — Gastric hyperchlorhydria with three primary jejunal ulcers and hypoproteinemia. Report of a case relieved by total gastrectomy after subtotal gastric resection had proved inadequate. (*Gastroenterology*, 13, 357-366, 1949.)
148. Mac KENZIE (W.C.), NORVELL (S.T. Jr), MATHEWS (B.L.) and SHNITKA (T.K.). — Islet cell tumours and peptic ulcers; a report of two cases of Zollinger-Ellison syndrome. (*Canad. J. Surg.*, 2, 6-15, 1958.) (Obs. n°s 36, 80.)
149. MARKS (I.N.), SCHUMAN (C.R.) and SHA (Y.). — Gastric acid secretion in diabetes mellitus. (*Ann. Int. Med.*, 61, 227-237, 1959.)
150. MARNER (I.L.), MATHIESEN (F.R.) and TOBIASSEN (G.). — Gastro-intestinal acidity in the Strom-Zollinger-Ellison syndrome. (*Acta Chir. Scand.*, 119, 422-429, 1960.) (Obs. n° 43.)
151. MARSHALL (S.F.) and CURTISS (F.M.). — Aberrant pancreas in stomach wall. (*Surg. Clin. North America*, 32, 867-875, 1952.)
152. MARSHALL (A.H.E.) and SLOPE (J.C.). — Pluriglandular adenomatosis of the pituitary, parathyroid and pancreatic islet-cells associated with lipomatosis. (*J. Path. Bact.*, 68, 225-229, 1954.)
153. a) MARTIN (E.) et POTET (F.). — Trois cas de cancer pancréatique endocrine non insulino-gène. Rapports avec le syndrome de Zollinger-Ellison. Constata-tions histologiques particulières. (A paraître dans *Semaine Hôp. Paris : Arch. Anat. Path.*)
b) MARTIN (E.). — *Communication personnelle.*
154. MARTINEZ (N.S.), MORLOCK (C.G.), DOCKERTY (M.B.), WAUGH (J.M.) and WEBER (H.M.). — Heterotopic pancreatic tissue involving the stomach. (*Ann. Surg.*, 147, 1-12, 1958.)
155. MATHIS (P.), CAROLI (J.) et PLATTEBORSE (R.). — Syndrome de Zollinger-Ellison. A propos de deux observations. (*Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 33, 87-98, 1958.)
156. MAYNARD (E.P.) and POINT (W.W.). — Steatorrhea associated with ulcerogenic tumor of the pancreas. (*Am. J. Med.*, 25, 456-459, 1958.) (Obs. n° 37.)
157. MAYO (H.W. Jr) and ENERSON (D.M.). — Endocrine influences of the pancreas on gastric secretion. I. The effects of glucagon and alloxan on Heidenhain pouch secretion, 44, 91-98, 1958.
158. MEYER-MAY. — Une tumeur kystique développée aux dépens d'un pancréas accessoire intra-gastrique à cellules exclusivement langerhansiennes, ayant déterminé une ulcération gastrique. Enucléation, résection, guérison. (*Mém. Acad. Chir.*, 63, 562-567, 1937.)

159. MITCHELL (R.E.), TITTLE (C.R.) and BOCKUS (H.L.). — Nephrocalcinosis in patient with duodenal ulcer disease. Report of a case associated with parathyroid adenoma. (*Gastroenterology*, 30, 943-949, 1956.)
160. MOLDAWER (M.P.), NARDI (G.L.) and RAKER (J.W.). — Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary: a syndrome with familial incidence. (*Am. J. Med. Sc.*, 228, 190-206, 1954.) (Obs. n° 83.)
161. MORLEY (J.). — Insulin tumours of the pancreas. (*Brit. J. Surg.*, 40, 97-103, 1952.)
162. MORLOCK (C.G.), GOEHRS (H.R.) and DOCKERTY (M.B.). — Primary non specific ulcers of the small intestine: clinicopathologic study of 18 cases with follow-up of 14 previously reported cases. (*Gastroenterology*, 31, 667-682, 1956.)
163. MOYER (C.A.) and BERNARD (H.A.). — In discussion de [250]. (Obs. n° 9, 10.)
164. MURPHY (R.T.), GOODSITT (E.), MORALES (H.) and BILTON (J.L.). — Peptic ulceration with associated endocrine tumors. Collective review and report of a case. (*Am. J. Surg.*, 100, 764-778, 1960.) (Obs. n° 72.)
165. MURRAY (J.S.), PATON (R.R.) and POPE II (C.E.). — Pancreatic tumor associated with flushing and diarrhea. Report of a case. (*New Eng. J. Med.*, 264, 436-439, 1961.) (Obs. n° 57.)
166. NELSON (R.S.) and SCOTT (N.M. Jr). — Heterotopic pancreatic tissue in the stomach. Gastroscopic features. (*Gastroenterology*, 34, 452-459, 1958.)
167. NERENBERG (S.T.). — Microscopic recognition of active islet-cell tumors of pancreas in man. (*Am. J. Clin. Path.*, 24, 27-34, 1954.) (Obs. n° 5.)
168. OBERHELMAN (H.A. Jr), NELSEN (T.S.) and DRAGSTEDT (L.R.). — Peptic ulcer associated with tumors of the pancreas. (*Arch. Surg.*, 77, 402-415, 1958.) (Obs. n° 19, 65.)
169. OBERHELMAN (H.A. Jr). — In discussion de [168]. (Obs. n° 51.)
170. OBERHELMAN (H.A. Jr). — In discussion de [87].
171. OBERHELMAN (H.A. Jr). — In discussion de [197].
172. OSBORNE (M.P.), BROWN (M.E.) and LE COMPTE (P.M.). — Ulcerogenic non-Beta cell pancreatic islet carcinoma. Studies on the extraction and assay of a possible gastric secretagogue. (*Am. J. Surg.*, 100, 48-53, 1960.)
173. OSTROW (J.D.), BLANSHARD (G.) and GRAY (S.J.). — Symposium on peptic ulcer: peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. (*Am. J. Med.*, 29, 769-779, 1960.)
174. PAGES (A.). — Contribution à l'étude du système des « cellules claires » de Feyrter. (*Biologie Méd.*, 45, 414-480, 1956.)
175. PATTON (R.O.). — Cité par [252]. (Obs. n° 20.)
176. PENDER (B.). — Islet-cell tumour of pancreas associated with peptic ulceration. (*Lancet*, 1, 123-124, 1959.) (Obs. n° 39.)

177. PERNOD (R.), BADER (J.-P.), MARTIN (E.), JULIEN (C.), HAUTEFEEUILLE (P.) et LAMBLING (A.) [Rapport de HEPP (J.)]. — Le syndrome de Zollinger et Ellison. A propos d'un cas opéré et suivi depuis huit mois. (*Mém. Acad. Chir.*, 86, 364-371, 1960.) (Obs. Car...)
178. PORTER (M.R.) and FRANTZ (V.K.). — Tumors associated with hypoglycemia; pancreatic and extrapancreatic. (*Am. J. Med.*, 21, 944-961, 1956.)
179. PORTER (R.W.), MOVIOUS (H.J.) and FRENCH (J.D.). — Hypothalamic influences on hydrochloric acid secretory of the stomach. (*Surgery*, 33, 875, 1953.)
180. POTH (E.J.), MANHOFF (L.J. Jr) and DE LOACH (A.W.). — The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation. Effect of pancreatectomy, ligation of pancreatic ducts, and diabetes on the production of histamine induced ulcers in the dog. (*Surgery*, 24, 62-69, 1948.)
181. POTH (E.J.), FROMM (S.M.), DE YOUNG (R.) and ALDRIDGE (M.). — Pancreatic secretion to peptic ulcer. II. Effect of hypoglycemia with and without pancreatectomy (17957). (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74, 514-518, 1950.)
182. POTH (E.J.) and FROMM (S.M.). — The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation. III. The influence of the hyperglycemic-glycogenolytic factor. (*Gastroenterology*, 16, 490-494, 1950.)
183. POTH (E.J.) :
 - a) In discussion de [250].
 - b) In discussion de [60].
 - c) In discussion de [241].
184. POTH (E.J.), CLEVELAND (B.R.) and NASH (J.B.). — Pancreatic secretion and peptic ulcer formation. (*Am. J. Surg.*, 101, 154-158, 1961.) (Obs. n° 30, 48, 75.)
185. PRIEST (W.M.) and ALEXANDER (M.K.). — Islet cell tumour of the pancreas with peptic ulceration, diarrhoea and hypokalaemia. (*Lancet*, 2, 1145-1147, 1957.) (Obs. n° 50.)
186. PRIESTLEY (J.T.), COMFORT (M.W.) and RADCLIFFE (J. Jr). — Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma. Survival and cure at sixteen months after operation. Presentation of metabolic studies. (*Ann. Surg.*, 119, 211-221, 1944.)
187. PRIESTLEY (J.T.). — In discussion de [241].
188. RABINOVITCH (J.) and ACHS (S.). — Tumors of the islands of Langerhans. (*Arch. Path.* 40, 74-77, 1945.) (Obs. n° 1.)
189. RAWSON (A.B.), ENGLAND (M.T.), GILLAM (G.C.), FRENCH (J.M.) and STAMMERS (F.A.R.). — Zollinger-Ellison syndrome with diarrhoea and malabsorption. Observations on a patient before and after pancreatic islet-cell tumour removal without resort to gastric surgery. (*Lancet*, 2, 131-134, 1960.) (Obs. n° 44.)
190. ROGERS (F.A.). — Islet cell tumors of the pancreas and hyperinsulinism. (*Am. J. Surg.*, 99, 268-282, 1960.)

191. REMINE (W.H.), SCHOLZ (D.A.) and PRIESTLEY (J.T.). — Hyperinsulinism. Clinical and surgical aspects. (*Am. J. Surg.*, 99, 413-419, 1960.)
192. ROBINSON (R.M.), HARRIS (K.), HLAD (C.J.) and EISEMAN (B.). — Effect of glucagon on gastric secretion (23525). (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 96, 518-520, 1957.)
193. ROGERS (H.M.), WOOLNER (L.B.), JOHNS (S.M.) and SPRAGUE (R.G.). — Multiple parathyroid adenomas associated with islet cell tumors of the pancreas. Report of two cases with necropsy findings. (*Med. Clin. North America*, 33, 1141-1156, 1949.)
194. ROSENBERG (A.A.). — Fulminating adrenocortical hyperfunction associated with islet-cell carcinoma of the pancreas. Case report. (*J. Clin. Endoc. Metab.*, 16, 1364-1373, 1956.) (Obs. n° 84.)
195. ROSSI (E.). — Le glucagon. (*Triangle*, 4, 13-24, 1959.)
196. ROTH (J.L.A.) and VILARDELL (F.). — Pituitary adenoma and peptic ulcer disease. A review of the literature. (*Gastroenterology*, 39, 558-565, 1960.)
197. RUDOLF (L.E.), DAMMIN (G.F.) and MOORE (F.D.). — Intractable peptic ulcer and endocrine adenomas with pituitary amphophilic hyperplasia. A reinterpretation of the Ellison-Zollinger syndrome. (*Surgery*, 48, 170-184, 1960.) (Obs. n° 73.)
198. RUSSFIELD (A.B.), REINER (L.) and KLAUS (H.). — The endocrine significance of hypophyseal tumors in man. (*Am. J. Path.*, 32, 1055-1075, 1956.)
199. SAILER (S.) and ZINNINGER (M.M.). — Massive islet cell tumor of the pancreas without hypoglycemia. (*Surg. Gyn. Obst.*, 82, 301-305, 1946.) (Obs. n° 2.)
200. St GOAR (W.T.). — Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases. (*Ann. Int. Med.*, 46, 102-118, 1957.)
201. SAMPSEL (J.W.) and BARRY (F.M.). — Primary jejunal ulcer with recurrence following resection. Report of a case. (*Arch. Surg.*, 70, 420-423, 1955.)
202. SANCHEZ (G.C.) and SOMMERS (S.C.). — Peptic ulcer diathesis with a mixed adenocarcinoma of the pancreas. Case report. (*Gastroenterology*, 38, 467-470, 1960.) (Obs. n° 82.)
203. SCHIFFRIN (M.J.) and IVY (A.C.). — Physiology of gastric secretion, particularly as related to the ulcer problem. (*Arch. Surg.*, 44, 399-413, 1942.)
204. SCHINDLER (R.) e DE OLIVEIRA (C.A.). — Síndrome de « Sprue não tropical » e hiperplasia gástrica e duodenal, com ulcerações do jejuno, num caso de carcinoma das ilhotas de Langerhans (« síndrome de má absorção », associada a síndrome de Zollinger-Ellison). (*Rev. Bras. Gastroent.*, 12, 17-28, 1960.) (Obs. n° 45.)
205. SCHLAEGER (R.), LE MAY (M.) and WERMER (P.). — Upper gastrointestinal tract alterations in adenomatosis of the endocrine glands. (*Radiology*, 75, 517-530, 1960.) (Obs. n° 46, 60, 66, 74, 78, 86.)

206. SCHNECKLOTH (R.E.), Mc ISAAC (W.M.) and PAGE (I.H.). — Serotonin metabolism in carcinoid syndrome with metastatic bronchial adenoma. (*J. Am. Med. Ass.*, 170, 1143-1147, 1959.)
207. SCOTT (H.W. Jr), HERRINGTON (J.L. Jr), EDWARDS (L.W.), SHULL (H.J.), STEPHENSON (S.E. Jr), SAWYERS (J.L.) and CLASSEN (K.L.). — Results of vagotomy and aural resection in surgical treatment of duodenal ulcer. (*Gastroenterology*, 39, 590-597, 1960.) (Obs. n° 28.)
208. SCUDAMORE (H.H.), Mc CONAHEY (W.M.) and PRIESTLEY (J.T.). — Non tropical sprue and functioning islet-cell adenoma of the pancreas: report of case. (*Ann. Int. Med.*, 49, 909-917, 1958.)
209. SHAW (R.C.). — Metastazing insulinoma with hypoglycemia. (*Brit. J. Surg.*, 43, 579-585, 1955-1956.)
210. SHAY (H.). — Emotional stress and parietal cell mass. Their role in the etiology of peptic ulcer. (*Am. J. Dig. Dis.*, 4, 846-870, 1959.)
211. SHAY (H.). — Etiology of peptic ulcer. (*Am. J. Dig. Dis.*, 6, 29-49, 1961.) (Obs. n° 31.)
212. SHELburnE (S.A.) and Mc LAUGHlin (C.W. Jr) — Coincidental adenomas of the islet-cells, parathyroid gland and pituitary gland. (*J. Clin. Endoc. Metab.*, 5, 232-234, 1945.)
213. SIERACKI (J.), MARSHALL (R.B.) and HORN (R.C. Jr). — Tumors of the pancreatic islets. (*Cancer*, 13, 347-357, 1960.)
214. SIURALA (M.) and LAMBERG (B.A.). — Stomach in thyrotoxicosis. (*Acta Med. Scand.*, 165, 181-188, 1959.)
215. SJOERDSMA (A.). — Serotonin (concluded). (*New Eng. J. Med.*, 261, 231-237, 1959.)
216. SKORYNA (S.C.). — In discussion de [122, 10, 46]. *Gastroenterology*, 38, 760-762, 1960.
217. SMITH (A.N.) and COCHRAN (J.B.). — Islet-cell tumour of pancreas. Report of a case. (*Lancet*, 1, 289-293, 1952.)
218. SMITH (M.). — Islet-cell tumours of the pancreas. (*Brit. J. Surg.*, 47, 155-159, 1959.)
219. SOLOMON (S.P.) and SPIRO (H.M.). — The effects of glucagon and glucose on the human stomach. (*Am. J. Dig. Dis.*, 4, 775-786, 1959.)
220. SPIRO (H.M.). — In discussion de [122, 10, 46]. *Gastroenterology*, 38, 760-762, 1960.
221. SPIRO (H.M.). — Hyperparathyroidism, parathyroid « adenoma », and peptic ulcer. (*Gastroenterology*, 39, 544-552, 1960.)
222. STROM (R.). — A case of peptic ulcer and insuloma. (*Acta Chir. Scand.*, 104, 252-260, 1952-1953.) (Obs. n° 4.)
223. STUNKARD (A.J.), Van ITALLIE (T.B.) and REIS (B.B.). — The mechanism of satiety: effect of glucagon on gastric hunger contractions in man (21776). (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 89, 258-261, 1955.)

224. SUMMERSKILL (W.H.J.). — Malabsorption and jejunal ulceration due to gastric hypersecretion with pancreatic islet-cell hyperplasia. (*Lancet*, 1, 120-123, 1959.) (Obs. n° 40.)
225. « Symposium of adenomas of endocrine glands and peptic ulcer : discussion. » *Gastroenterology*, 39, 566-571, 1960 :
- a) GRAY (S.J.).
 - b) KIRSNER (J.B.).
 - c) ROTH (J.L.A.).
 - d) SPIRO (H.M.).
 - e) ZOLLINGER (R.M.).
226. TAYLOR (J.B.L.). — Simple ulcers of the ileum. (*Gastroenterology*, 37, 350-351, 1959.)
227. THISTLETHWAITE (J.R.) and HORWITZ (A.). — Ulcerogenic islet cell tumors of the pancreas. (*Postgrad. Med.*, 24, 599, 1958.)
228. THOMAS (C.G. Jr). — In discussion de [197].
229. ULIN (A.W.), MARTINEZ (P.) and GREENSTEIN (R.). — Functioning islet-cell adenoma of the pancreas. (*Arch. Surg.*, 81, 50-52, 1960.)
230. UNDERDHAL (L.O.), WOOLNER (L.B.) and BLACK (B.M.). — Multiple endocrine adenomas : report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. (*J. Clin. Endoc. Metab.*, 13, 20-47, 1953.) (Obs. n° 59.)
231. VERNE (L.) et THÉRET (C.). — Histologie expérimentale des fonctions endocrines du pancréas. (*Biologie Méd.*, 45, 345-381, 1956.)
232. VERNER (J.V.) and MORRISON (A.B.). — Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. (*Am. J. Med.*, 25, 374-380, 1958.) (Obs. n° 52, 85.)
233. Von PLANTA (F.). — Nicht-insulinproduzierende inselzellgeschwulst des pancreas und ulcus pepticum (Zollinger-Ellison syndrom). (*Schweiz. Med. Wschr.*, 87, 1272-1274, 1957.) (Obs. n° 17, 18, 62.)
234. WADDELL (W.R.), LEONSINS (A.L.) and ZUIDEMA (G.D.). — Gastric secretory and other laboratory studies on two patients with Zollinger-Ellison syndrome. (*New Engl. J. Med.*, 260, 56-62, 1959.) (Obs. n° 37.)
235. WEBER (J.M.), LEWIS (S.) and HEASLEY (K.H.). — Observations on the small bowel pattern associated with the Zollinger-Ellison syndrome. (*Am. J. Roentg.*, 82, 973-977, 1959.) (Obs. n° 41, 79, 81.)
236. WERMER (P.). — Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. (*Am. J. Med.*, 16, 363-371, 1954.) (Obs. n° 6, 60, 86.)
237. WHIPPLE (A.O.) and FRANTZ (V.K.). — Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. A review. (*Ann. Surg.*, 101, 1299-1335, 1935.)
238. WHIPPLE (A.O.). — In discussion de [250].
239. WHITE (T.T.), Mc ALEXANDER (R.A.) and MAGEE (D.F.). — Effects of serotonin (5HT) and serotonin precursor (5HTP) on gastric secretion in the dog. (*Surg. Gyn. Obst.*, 109, 168-172, 1959.)

240. WILDER (R.M.), ALLAN (F.N.), POWER (M.H.) and ROBERTSON (H.E.). — Carcinoma of the islands of the pancreas, hyperinsulinism and hypoglycemia. (*J. Am. Med. Ass.*, 89, 348-355, 1927.)
241. WILKINSON (L.H.), SIMMS II (A.G.), FLOYD (V.T.), BLANK (W.), GRADY (G.D.) and Mc KNIGHT (J.). — Multiple duodenal ulcers with fatal hemorrhage. (*Arch. Surg.*, 80, 753-759, 1960.) (Obs. n° 29.)
242. WILKINSON (L.H.). — In discussion de [241].
243. WILLIAMS (R.D.). — In discussion de [27].
244. WILLIAMSON (J.R.) and LACY (P.E.). — Electron microscopy of islet cells in alloxan-treated rabbits. (*Arch. Path.*, 67, 102-109, 1959.)
245. WOODWARD (E.R.), HARPER (P.V. Jr), TOVEE (E.B.) and DRAGSTEDT (L.R.). — Effect of vagotomy on gastric secretion in man and experimental animals. (*Arch. Surg.*, 59, 1191-1212, 1949.)
246. WOODWARD (E.R.). — Hyperfunction of gastric antrum following vagotomy and pyloroplasty. (*Arch. Surg.*, 77, 289-293, 1958.)
247. WULFF (H.). — Insulom och ulcussjukdom. (*Nord. Med.*, 41, 557, 1949.)
248. YANG (Y.H.) and HUNTER (W.C.). — The relation of the pancreatic ducts to the islets of Langerhans. Study of three cases. (*Arch. Path.*, 67, 505-514, 1959.)
249. ZINTEL (H.A.). — In discussion de [197].
250. ZOLLINGER (R.M.) and ELLISON (E.H.). — Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. (*Ann. Surg.*, 142, 709-726, 1955.) (Obs. n°s 11, 33.)
251. ZOLLINGER (R.M.) and WILLIAMS (R.D.). — Considerations in surgical treatment for duodenal ulcer. (*J. Am. Med. Ass.*, 160, 367-378, 1956.)
252. ZOLLINGER (R.M.) and Mc PHERSON (R.C.). — Ulcerogenic tumors of the pancreas. (*Am. J. Surg.*, 95, 359-365, 1958.) (Obs. n°s 11, 21, 22, 77.)
253. ZOLLINGER (R.M.) and ELLIOTT (D.W.). — Pancreatic endocrine function and peptic ulcerations. (*Gastroenterology*, 37, 401-411, 1959.) (Obs. n° 11, 21.)
254. ZOLLINGER (R.M.) and CRAIG (T.V.). — Ulcerogenic tumors of the pancreas. (*Am. J. Surg.*, 99, 424-432, 1960.) (Obs. n° 11.)
255. ZOLLINGER (R.M.). — In discussion de [241].
256. ZOLLINGER (R.M.). — Endocrine adenomas and peptic ulcer, with special reference to pancreatic adenomas. (*Gastroenterology*, 39, 541-543, 1960.)
257. ZOLLINGER (R.M.) and CRAIG (T.V.). — Symposium on peptic ulcer: endocrine tumors and peptic ulcer. (*Am. J. Med.*, 29, 761-768, 1960.)
258. ZUBROD (C.G.), PIEPER (W.), HILBISH (T.F.), SMITH (R.), DUTCHER (T.) and WERMER (P.). — Acromegaly, jejunal ulcers and hypersecretion of gastric juice: clinical-pathological conference at the National Institutes of Health. (*Ann. Int. Med.*, 49, 1389-1409, 1958.) (Obs. n°s 60, 66.)

ADDENDA

Depuis la rédaction de ce travail, la bibliographie du syndrome de Zollinger-Ellison s'est encore enrichie de nombreuses publications.

Parmi les plus intéressantes, nous signalerons celles de :

- OBERHELMAN (H.A. Jr), NELSEN (T.S.), JOHNSON (A.N. Jr) and DRAGSTEDT (L.R. II). — Ulcerogenic tumors of the duodenum. (*Ann. Surg.*, 153, 214-227, 1961.)
- TELLING (M.) and SMIDDY (F.G.). — Islet tumors of the pancreas with intractable diarrhea. (*Gut*, 2, 12-17, 1961.)
- MARKS (I.N.), SELZER (G.), LOUW (J.H.) and BANK (S.). — Zollinger-Ellison syndrome in a Bantu woman, with isolation of a gastrin-like substance from the primary and secondary tumors. I. Case report. (*Gastroenterology*, 41, 77-86, 1961.)
- GROSSMAN (M.I.), TRACY (H.J.) and GREGORY (R.A.). — II. Extraction of a gastrin-like activity from tumors. (*Gastroenterology*, 41, 87-91, 1961.)
- SCHMID (J.R.), LABHART (A.) and ROSSIER (P.H.). — Relationship of multiple endocrine adenomas to the syndrome of ulcerogenic islet cell adenomas (Zollinger-Ellison). Occurrence of both syndromes in one family. (*Am. J. Med.*, 31, 343-353, 1961.)
- CATTAN (R.), FRUMUSAN (P.), HIVET (M.), TRAD (J.), VERLEY (J.-B.) et LEVAME (M.). — Syndrome de Zollinger et Ellison. Deux nouveaux cas. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, Paris, 77, 914-921, 1961.)
- MORRISON (A.B.), RAWSON (A.J.) and FITTS (W.T. Jr). — The syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia in patients with a non-insulin secreting islet cell tumor. A further case study and review of the literature. (*Am. J. Med.*, 32, 119-127, 1962.)
- HAUBRICH (W.S.), O'NEIL (F.S.) and BLOCK (M.A.). — Observations on steatorrhea associated with gastric hypersecretion and pancreatic islet cell neoplasm. (*Ann. Int. Med.*, 56, 302-307, 1962.)
- MIEHER (W.C. Jr), HARTSOCH (R.J.), GEOKAS (M.C.), BALLARD (H.S.) and FRAME (B.). — Peptic ulcer as a manifestation of familial polyendocrine disease. Report of two cases occurring in sisters, with a preliminary report of eight other family members. (*J. Am. Ass.*, 179, 854-858, 1962.)

SHAY (H.), CHEY (W.Y.), KOIDE (S.M.) and BURNETT (W.E.). — Mechanism of the disordered physiology involved in the Zollinger-Ellison syndrome. Report of a case. (*Am. J. Dig. Dis.*, 7, 401-419, 1962.)

Personnellement, nous avons eu l'occasion d'observer d'autres cas de ce syndrome :

HIVET (M.), JULIEN (C.) et LEVAME (Mme). — Cinq observations du syndrome de Zollinger-Ellison. (*Rev. Med. Chir. Mal. Foie*, 36, 257-282, 1961.)

(On trouvera là une bibliographie complémentaire qui fait état en particulier des derniers travaux confirmant l'extraction d'un principe hormonal gastro-sécrétagogue à partir du tissu langerhansien tumoral. On y trouvera aussi la réaffirmation de notre interprétation du syndrome de Zollinger-Ellison : maladie nouvelle du pancréas endocrine.)

En outre, notre travail a été le point de départ de toute une série de communications faites le 8 janvier 1962 à la *Soc. Nat. Franç. de Gastroentérologie* et parues in *Arch. Mal. App. Dig.*, 51, 249-348, 1962 :

JULIEN (Cl.), BADER (J.-P.), LAMBLING (A.), PERNOD (R.), MERCADIER (M.) et HEPP (J.). — Etude clinique du syndrome de Zollinger-Ellison. A propos de quatre observations personnelles. pp. 249-262.

LAMBLING (A.), BADER (J.-P.), BERNIER (J.-J.), BONFILS (S.), JULIEN (Cl.) et ROGEL (J.). — L'hypersécrétion chlorhydropeptique de l'estomac dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Sa place dans le cadre des hyperchlorhydries. pp. 263-280.

MARTIN (Et.) et POTET (F.). — Anatomie pathologique du syndrome de Zollinger-Ellison. pp. 281-300.

THIÉRY (J.-P.) et BADER (J.-P.). — Etude cytologique d'une tumeur du pancréas (Syndrome de Zollinger-Ellison). Observation en contraste de phase et en microscopie électronique. pp. 301-322.

PERNOD (R.), HEPP (J.) et MERCADIER (M.). — A propos du traitement chirurgical du syndrome de Zollinger-Ellison. pp. 323-328.

LAMBLING (A.). — Remarques à propos de la pathogénie et de la physio-pathologie de l'hypergastrie acido-peptique pancréatogène du syndrome de Zollinger-Ellison et de ses relations avec la maladie ulcéreuse. pp. 331-338.

Septembre 1962

INTRODUCTION	13
OBSERVATIONS PERSONNELLES	17
LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE	47
I. — Observations où la lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline est isolée sur le plan endocrine	50
A) <i>Observations avec maladie ulcéreuse</i>	51
B) <i>Observations avec maladie ulcéreuse et diarrhée</i>	69
C) <i>Observations avec diarrhée sans maladie ulcéreuse</i>	80
II. — Observations où la lésion langerhansienne non sécrétrice d'insuline est associée à d'autres lésions endocrines	86
A) <i>Observations avec maladie ulcéreuse</i>	86
B) <i>Observations avec maladie ulcéreuse et diarrhée</i>	99
C) <i>Observations avec diarrhée sans maladie ulcéreuse</i>	104
D) <i>Syndrome de Zollinger-Ellison et hyperinsulinisme ; hyperinsuli-</i> <i>nisme et ulcère voire diarrhée</i>	106
COMMENTAIRES	115
Manifestations cliniques	119
<i>La maladie ulcéreuse</i>	119
<i>La diarrhée</i>	124
L'hypersécrétion gastrique	132
La lésion insulaire non-sécrétrice d'insuline	139

La question des lésions endocrines associées	146
Le facteur « ulcérogène »	151
Le traitement	159
Essai d'interprétation	166
CONCLUSIONS	167
BIBLIOGRAPHIE	173
ADDENDA	191

